

**DER EINFLUSS VON CARNITIN
AUF DIE ISCHÄMIETOLERANZ DER SCHWEINELEBER
AM MODELL DER PARTIELLEN LEBERISCHÄMIE**

MATHIAS LICHTBLAU

Diss. München

1984



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Tierklinik der Tierärztlichen
Fakultät der Universität München
Lehrstuhl: Prof. Dr. med. vet. W. Kraft
und dem Institut für Tieranatomie , Lehrstuhl
für Histologie und Embryologie der Tiere der
Tierärztlichen Fakultät der Universität München
(Vorstand: Prof. Dr. P. Walter †)
und dem Institut für Experimentelle Chirurgie der
Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. G. Blümel

DER EINFLUSS VON CARNITIN AUF DIE ISCHÄMIETOLERANZ DER
SCHWEINELEBER AM MODELL DER PARTIELLEN LEBERISCHÄMIE

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-
Universität München

von

Mathias Lichtblau

aus

München

München 1984

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. W. Leidl
Referent: Prof. Dr. W. Kraft
Korreferent: Prof. Dr. W. Bollwahn

Tag der Promotion: 27 Juli 1984

Inhaltsverzeichnis

Seite

I.1.	EINLEITUNG , Problemstellung und Ziels.	1
2.	Ischämie	5
3.	Carnitin	7
3.1.	Entdeckung und metabolische Bedeutung	7
3.2.	Chemische Beschreibung	9
3.3.	Biosynthese von Carnitin	10
3.4.	Transport in die Zelle	13
3.5.	Biochemische Funktion	15
3.6.	Verteilung	20
3.7.	Pharmakokinetik und Ausscheidung	23
3.8.	Toxizität	25
3.9.	Carnitin-Mangel	27
3.10.	Klinischer Einsatz	30
3.10.1.	An Tieren durchgeführte Untersuchungen und mögliche Anwendungsgebiete	30
	- Wachstum	30
	- Fettleber	30
	- Ketose	31
	- Diabetes	32
	- Ischämie des Herzmuskels	33
	- Weitere Untersuchungsgebiete	35
3.10.2.	Klinische Beobachtungen	37
	- Systemischer Carnitinmangel und Erkrankungen des Muskelapparates	38
	- Kardiomyopathien und Ischämie des Herzmuskels	38
	- Leberzirrhose	40
	- Urämie	40
	- Hauterkrankungen	42

	- Weitere Untersuchungsgebiete	43
	- Parenterale Ernährung und Carnitin	45
II.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	48
1.	Zielsetzung	48
2.	Gruppeneinteilung	48
III.	MATERIAL UND METHODIK	49
1.	Tiere	49
2.	Narkose	49
3.	Operationsverfahren	53
3.1.	Einlegen der Katheter	53
3.2.	Mediane Laparotomie	54
3.3.	Skelettierung der Leber und Darstellen der versorgenden Gefäße an der Leber- pforte	55
3.4.	Operationsende	56
4.	Nachsorge	58
5.	Probenentnahme	59
5.1.	Proben für die Blutuntersuchung	59
5.2.	Proben für die Carnitinbestimmung	60
5.3.	Gewebeproben für die histologische Untersuchung	60
5.4.	Blutproben für die Bestimmung der Aminosäuren	61
5.5.	Entnahmezeiten der Proben	62
6.	Parameter und Auswertung	63
6.1.	Blutuntersuchung und Gerinnungspara- meter	63
6.2.	Carnitinbestimmung	66
6.3.	Aminosäurebestimmung	66

6.4.	Herstellung der mikroskopischen Präparate für die histologische Untersuchung	67
IV.	ERGEBNISSE	68
1.	Blutuntersuchungen, Gerinnungsparameter und Enzyme	69
	- Zeichenerklärung für Abbildungen	70
	- Abbildungen 6-11 ad IV.1.	71
	- Tabellen 3,4 ad IV.1.	77
2.	Carnitinbestimmungen	79
	- Abbildungen 12-17 ad IV.2.	80
3.	Histologie	86
3.1.	Gruppe I - ohne Carnitin	86
3.2.	Gruppe II - mit Carnitin	89
	- Abbildungen 18-29 ad IV.3.	91
4.	Aminosäuren	103
	- Abbildungen 30-38 ad IV.4.	105
	- Tabellen 5,6 ad IV.4.	114
V.	DISKUSSION	116
1.	Blutuntersuchung	116
2.	Carnitinuntersuchungen	120
3.	Aminosäureuntersuchungen	125
4.	Histologische Untersuchungen	130
5.	Überlebensrate und Endotoxinwirkung	136
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	141
VII.	LITERATURVERZEICHNIS	144
	Danksagung	187
	Lebenslauf	188

I.

I.1. Einleitung - Problemstellung und Zielsetzung

Das durch endogenen Leberzerfall gekennzeichnete akute Leberversagen spielt heute bei vielen Lebererkrankungen (Hepatitiden, Intoxikationen z.B. durch organische Lösungsmittel oder giftige Pilze, etc.), bei traumatischer Schädigung des Organs, bei chirurgischen Eingriffen, und nicht zuletzt auch bei Lebertransplantationen und der dafür notwendigen Leberkonservierung eine sehr entscheidende Rolle.

Bei all diesen Fällen besteht dabei die klinische Notwendigkeit einer möglichst optimalen Versorgung der Leberzelle mit Energie, einerseits zum Überleben der Leberzelle und andererseits zu einer schnellen Regeneration nach z.B. Revaskularisation (205) (Da z.B. die temporäre Unterbrechung der Leberdurchblutung obligatorischer Bestandteil während der Transplantation dieses Organs ist (108)).

Einen wichtigen Einfluß auf den Energiehaushalt der Leberzellen hat dabei das Zusammenwirken des portalvenösen Blutstromes (Transport von Metaboliten etc.) und der Mitochondrien in den Leberzellen (167). Ozawa und Kitamura (165,166) haben in diesem Zusammenhang eine große Anzahl von Lebererkrankungen beschrieben, bei denen eine starke Abweichung im mitochondrialen Stoffwechsel gefunden wurde.

Diese Interaktion zwischen der Zusammensetzung des portalen Blutes und der Phosphorylierungsaktivität in den Mitochondrien hat einen wesentlichen Einfluß auf die Bereitstellung von Energie für die Leberzelle (167). Die Anregung der mitochondrialen Phosphorylierungskapazität scheint vorrangig für eine Stimulierung der regenerativen Prozesse verantwortlich zu sein (163,164).

Ozawa et al. (167) postulierten daher, daß, solange eine ausreichende Energiebereitstellung gesichert ist, auch das Überleben der Mitochondrien und somit das der Zellen gewährleistet sei.

Experimentelle Leberschädigungen mittels Toxinen haben den Nachteil, daß selbst bei direkter Giftzufuhr zur Leber andere Organe in Mitleidenschaft gezogen werden (76). In Anlehnung an Untersuchungen von Rappaport et al. (174) und Giges et al. (90) sowie von Misra et al. (148) an Hunden wurden an Schweinen partielle temporäre Leberischämien durchgeführt, um so einen akuten Leberzerfall zu induzieren (76). In einer anderen Untersuchung (76), die auch als Ausgangsmodell fungierte, wurde bestätigt, daß das chirurgische Modell der Leberischämie bei Schweinen zu einem akuten Leberzerfall führt, was die Voraussetzung für diese Untersuchungen darstellte. Auch M. Fischer et al. (76) beschrieben ein Modell bei Schweinen, das dem in den vorliegenden Untersuchungen ähnlich ist, als geeignet, um therapeutische Untersuchungen zur Behandlung des akuten Leberzerfalls durchzuführen. Ihrer Meinung nach führt das Modell zu

einer mit humanmedizinischen Verhältnissen vergleichbaren pathophysiologischen Endreaktion, der ischämischen Schädigung der Hepatozyten.

Für die eigenen Untersuchungen wurde, auf der Basis von 70-prozentigen Leberresektionen, (148) ein entsprechendes Ischämiemodell an der Schweineleber entwickelt, bei dem ebenfalls 70 % der Leber durch Abklemmen der nutritiven und funktionellen Blutzufuhr aus dem Kreislauf ausgeschaltet wurden. Der Abfluß der portalvenösen Stromgebiete erfolgte bei dieser partiellen temporären (reversiblen) Leberischämie über den Lobus dexter lateralis. Um die Tierzahl niedrig zu halten, wurden jeweils nur genau festgelegte Parenchymbereiche in das Ischämiegebiet einbezogen und das nicht ischämische Gebiet bei demselben Tier als Kontrollbereich herangezogen. Als Ischämiezeit wurde eine 120 Minuten dauernde Abklemmzeit gewählt, wobei die bei Lebereingriffen beim Menschen derzeit gültige "maximal warme Ischämiezeit" von ca. 60 Minuten (95) verdoppelt wurde. Beim Abklemmen der Blutzufuhr wird im von der Versorgung abgeschnittenen Gebiet die Energie- und die Sauerstoffzufuhr unterbrochen (154). Das ischämische Intervall schädigt sowohl die Parenchym- als auch die Kupferzellen, den Hauptteil der Zellen des Retikuloendothelialen Systems (108). Durch die Anoxie bedingt, sinken die Glukosewerte ab und fallen vermehrt freie Fettsäuren an (123), die ihrerseits toxisch auf die Zellen wirken. Durch das Zusammenwirken vieler Faktoren kommt es in Folge zu einer Zellschädigung.

Der Tod der Mitochondrien, und somit der eigentliche Zelltod, stellt das Endstadium dar (219).

Nakatani et al. (154) stellten 1981 bei 70 -prozentigen Leberresektionen fest, daß sich der Leberstoffwechsel vorrangig auf die Ausnutzung freier Fettsäuren als Energielieferanten umstellte.

Durch die Applikation von Carnitin sollte in dieser Studie versucht werden, die freien Fettsäuren als Energielieferanten heranzuziehen (85,132), und die Leberzelle durch Ausnutzung der biochemischen Funktion des Carnitins, einer Beeinflussung der β -Oxidation (85), wieder ausreichend mit Energie zu versorgen und am Leben zu erhalten.

Suzuki et al. (208) war es 1980 eindrucksvoll gelungen, die Steigerung der Ischämietoleranz des Herzmuskels unter Carnitinsubstitution nachzuweisen.

Anhand der partiellen, temporären Leberischämie sollte nun in dieser Studie der Einfluß auf die Ischämietoleranz der Schweineleber und eine mögliche protektive Wirkung von L-Carnitin bei präischämischer Applikation untersucht werden.

I.2. Ischämie

Ischämie bedeutet einen Zustand, bei dem der Blutstrom drastisch vermindert, beziehungsweise völlig unterbunden ist. Im Gegensatz zu einer Veränderung in der Zusammensetzung des Gasgemisches im Blut (bei unverändertem Blutfluß), die zur Hypoxie führt, resultiert aus der Ischämie eine Anoxie (sogenannte 'low-flow anoxia') (219). Dieser in beiden Fällen unterschiedliche, noch oder nicht mehr existierende Blutstrom, führt zu einer unterschiedlichen Entwicklung in der Zelle. Die zelluläre Sauerstoffkonzentration sinkt sehr schnell auf Null ab und die Synthese von ATP und Proteinen (201) kommt zum Erliegen (219). Auch der Ionentransport durch die Membranen nimmt stark ab (54,187). Die anfängliche Steigerung der Glykolyse ist auf die stimulierende Wirkung der schnell absinkenden ATP-Konzentration auf die Phosphofruktokinase zurückzuführen (104,122). Später steigt der intrazelluläre Gehalt an Milchsäure und H^+ - Ionen so sprunghaft an, daß die Phosphofruktokinase gehemmt wird (55, 227), und die Glykolysevorgänge unter den Normalwert absinken (123). Unter hypoxischen Verhältnissen ('high-flow anoxia') ist die Milchsäurekonzentration im Gewebe etwa doppelt so groß wie normalerweise. Bei einem kompletten ischämischen Zustand jedoch erreicht die Milchsäure das 12 -

fache (und mehr) der Normalwerte (185).

Auch die β -Oxidation kommt unter anaeroben Verhältnissen völlig zum Erliegen (219). Das Herz benötigt beispielsweise unter normalen Bedingungen etwa 65-90 % seines Sauerstoffbedarfes für die Oxidation von Fettsäuren (156,162).

In vielen Untersuchungen (102,218,219) wurde der Versuch unternommen, den kritischen Punkt ('point of no return'), ab dessen Überschreitung eine volle Wiederherstellung der Zellfunktionen nicht mehr möglich ist, genauer zu beschreiben. Shelburne (194) vermutete, daß ein Defekt in der Protein- und Nukleinsäuresynthese nicht ausreichend ist, einen plötzlichen Zelltod herbeizuführen. Hawkins (102) meinte, daß das Freiwerden von Hydrolasen aus den Lysosomen der Zelle einen markanten und wichtigen Punkt darstellt, der den unmittelbar bevorstehenden Untergang der Zelle einleitet. Trump (219) gliederte in seinen Beschreibungen den Zelluntergang in 4 Phasen : 1. Das auslösende Ereignis, die Ischämie. 2. Die reversible Phase. 3. Die Stufe der Übergangszeit ; in der der 'point of no return' überschritten wird. Und als 4. Phase, der Zeitschnitt der Zerstörung der Zelle durch nekrotische und autolytische Vorgänge. Er folgerte daraus, daß die volle Wiederherstellung der Funktion der Mitochondrien und somit der Zelle, natürlich auch abhängig von der Temperatur (69) und der Zellart (219), an einen bestimmten kritischen Zeitpunkt gebunden ist, an dem der Blutstrom wieder ungehindert fließen muß. Diese unterschiedliche Ischämietoleranz der einzelnen Gewebe ist durch verschiedene Parameter gekennzeichnet.

I.3.Carnitin

I.3.1. Entdeckung und metabolische Bedeutung

Carnitin wurde zum ersten Mal 1905 von den russischen Wissenschaftlern Gulewitsch und Krimberg (97), und von dem Deutschen Kutschen beschrieben. (*s.u.) Nachdem in den 30-iger Jahren Versuche zur Klärung der physiologischen Funktion von Carnitin gescheitert waren, konnte Fænkel (80) 1948 nachweisen, daß Carnitin ein notwendiger chemischer Faktor beim Wachstum des gelben Mehlwurmes, *Tenebrio molitor*, ist.

Die erste für die biochemische Funktion des Carnitins bei Säugetieren wichtige Entdeckung fiel auf das Jahr 1955. Fritz stellte fest, daß Carnitin eine Steigerung der Fettsäureoxidation in einem Rattenleberhomogenat bewirkt (85).

Heute weiß man, daß L-Carnitin eine wichtige Rolle bei der Energiegewinnung der Zellen aus freien Fettsäuren spielt. Nur die Carnitinerester der langkettigen Fettsäuren können die innere Mitochondrienmembran passieren und werden somit für die β -Oxidation verfügbar (128). Die β -Oxidation von langkettigen Fettsäuren ist also ohne Carnitin nicht möglich (119). Auch die Oxidation von verzweigtkettigen Aminosäuren in der Muskulatur und in der Leber sowie der Abbau von Prostaglandinen sind direkt Carnitin-abhängig.

* Im Jahr 1927 gelang die chemische Synthese von Carnitin (21).

De Paolo und Mitarbeiter (57) fanden in ihren Versuchsreihen auch einen Einfluß von Carnitin auf den Glucosestoffwechsel, in vitro und in vivo. Sie stellten nach einer Infusion mit Carnitin eine sehr deutliche Steigerung der Glucoseverträglichkeit fest. Hinweise auf eine veränderte Wirksamkeit von Insulin konnten in diesem Zusammenhang nicht festgestellt werden.

I.3.2. Chemische Beschreibung

CARNITIN = 3 - Hydroxy - 4 - N - Trimethylamino-
butyrat.

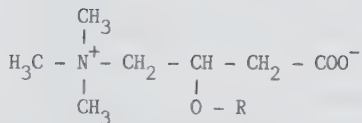


Abb. 1 Carnitin

Mögliche Reste (=R) können z.B. sein :

- Acetyl-,
- Propionyl-,
- Butyryl-,
- Hydroxybutyryl-,
- Hexanoyl-,
- Octanoyl-,
- Decanoyl-,
- Acetoacetyl-,
- Succinyl-,
- Valeryl-,
- Palmityl-Gruppen etc.

Das Molekulargewicht des gut wasserlöslichen Carnitins beträgt 162 g.

Der Schmelzpunkt des isolierten Substrates liegt bei 196 - 197 ° C.

I.3.3. Biosynthese von Carnitin

Alle Säugetierorganismen (einschließlich Mensch) sind in der Lage, Carnitin zu synthetisieren. Gleichzeitig ist aber die exogene Zufuhr mit der Nahrung notwendig, um den Tagesbedarf zu decken. Der tägliche Bedarf an Carnitin ist noch nicht bekannt (24).

Eine wichtige Voraussetzung für die Biosynthese ist eine ausreichende Versorgung des Organismus mit den notwendigen Aminosäuren Methionin und Lysin (27,107). Lysin stellt das Kohlenstoff-Grundgerüst, während Methionin die Methylgruppen liefert (s. Abb.2).

Alle tierischen Gewebe können N-Trimethyllysin in γ -Butyrobetain umwandeln, aber nur die Leber (60) und die Niere (65) können γ -Butyrobetain in Carnitin überführen (53). Andere Autoren beschreiben die Leber als den einzig möglichen Ort für den letzten Syntheseschritt (Versuche an Ratten) (39,239). Das für die Hydroxylierung zum Carnitin notwendige Enzym ist die γ -Butyrobetain-Hydroxylase (28,126,127).

Neuere Untersuchungen am Menschen zeigen, daß die vier für die Biosynthese von Carnitin notwendigen

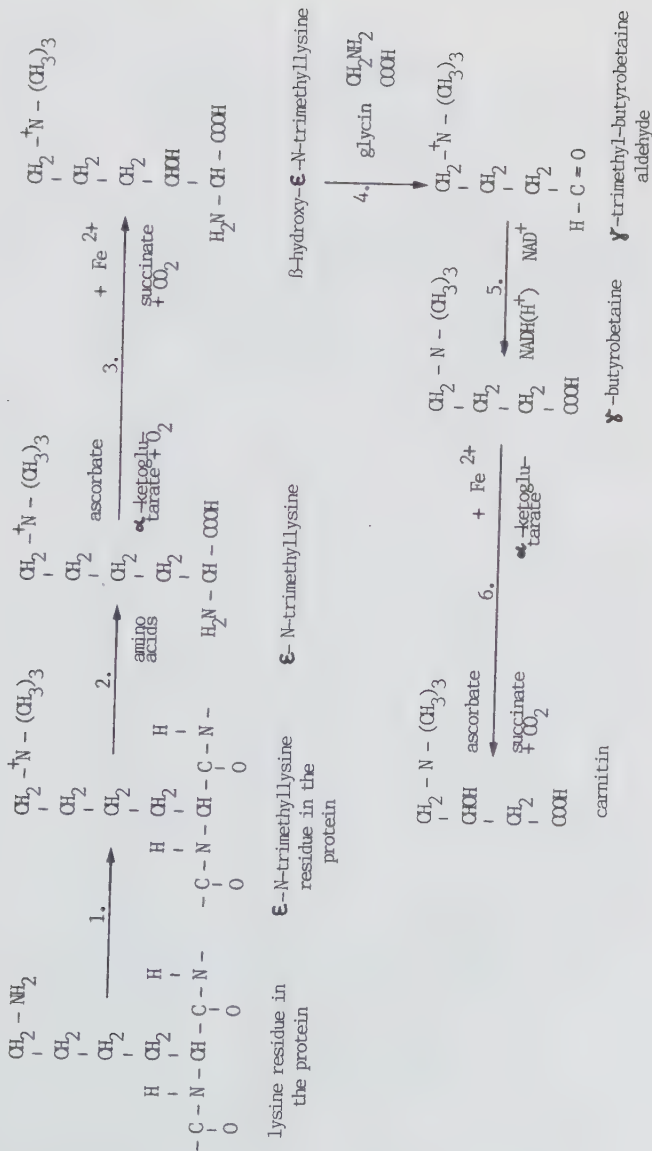


Abb. 2 Biosynthese von Carnitin (72)

(1. Protein-Methylase III (Adenosylmethionin); 2. Lysosomale Proteolyse; 3. γ -N-Tri-methyllysyl-Hydroxylase; 4. Transhydroxymethylase; 5. γ -N-Trimethylbutyrobetain-aldehyd-Dehydrogenase; 6. γ -Butyrobetain-Hydroxylase.)

Enzyme (s.Abb.2) in folgenden Geweben gefunden werden können (177): die meisten sind in der Niere vorhanden (178),wesentlich weniger in der Leber und eine geringe Menge im Gehirn.

Carnitin ist in pflanzlichen Nahrungsmitteln in sehr geringen Mengen enthalten, während Fleisch eine ausreichend hohe Konzentration enthält (150). In beiden Fällen vermindert sich der Carnitingehalt durch das Kochen sehr stark.

I.3.4. Transport in die Zelle

Von den Zellen der verschiedenen Gewebe wird Carnitin oder Acetylcarnitin durch einen aktiven Transportprozeß gegen einen hohen Konzentrationsgradienten aufgenommen. Dieser Transport von Carnitin durch die Plasmamembran in die Zelle ist weder an den Transport von Glucose gebunden, noch von der Aktivität der Na-K-ATPase, K^+ oder Ca^{++} -abhängig (152). Die Notwendigkeit von Na^+ bei der Aufnahme in die Zelle konnte nachgewiesen werden (110).

Der Transport von Carnitin in die Zellen kann durch zahlreiche Faktoren beschleunigt oder gehemmt werden. Der effektivste Hemmer des Carnitintransports durch die Muskelzellmembran ist das γ -Butyrobetain, die direkte Vorstufe von Carnitin bei der Biosynthese (110). Auch γ -Aminobuttersäure konkurriert mit Carnitin um den Carrier (110). Es handelt sich dabei um einen kompetitiven Antagonismus (110). Bei höheren Konzentrationen behindert das nicht physiologische Stereoisomer des L-Carnitin, das D-Carnitin, den zellulären Transport (89). Bei konstanter Zufuhr von dem rechtsdrehenden Isomer (D-Carnitin) scheint sich, wie jüngste Untersuchungen zeigen (151), eine Anhäufung von D-Carnitin in der Zelle einzustellen, da das linksdrehende Isomer (L-Carnitin) einen schnelleren Efflux

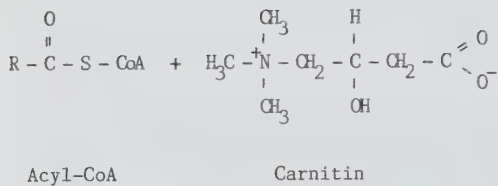
aus der Zelle zeigt als die rechtsdrehende Form. Im Tierversuch und an Zellkulturen konnte gezeigt werden, daß die Aufnahme von Carnitin in die Gewebe mit steigenden Konzentrationen des Substrates (Carnitin) im Medium (Blut oder Perfusionsflüssigkeit) stark zunimmt (42). Einer der wichtigsten Faktoren, der die Aufnahme von Carnitin beeinflußt, ist daher die aktuelle Carnitin- oder Acetylcarnitinkonzentration im Blut.

I.3.5. Biochemische Funktion

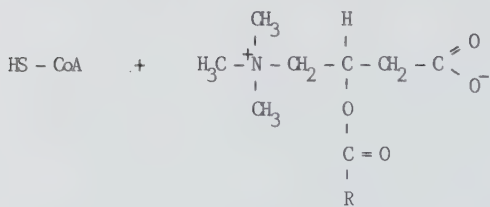
Langkettige freie Fettsäuren (FFA) können alleine weder die Mitochondrienmembran passieren noch können sie in die β -Oxidation eingespeist werden (36). Die FFA werden an der äußeren Mitochondrienmembran an Acyl-CoA angekoppelt (Acyl-CoA als Katalysator), und durchqueren in dieser Form die äußere Mitochondrienmembran. Um die innere Mitochondrienmembran passieren zu können, muß jeweils eine FFA an Carnitin angehängt werden (231). Die Acyl-Gruppe wird hierbei von dem Schwefelatom des CoA auf die Hydroxyl-Gruppe des Carnitins übertragen, es entsteht Acyl-Carnitin (128)(s.Abb.3). Carnitin, in Verbindung mit Coenzym A und einer Acyl-Gruppe, kann dann durch die innere Mitochondrienmembran diffundieren. In der Mitochondrienmatrix wird das Carnitin wieder von dem Coenzym A und der Acyl-Gruppe abgekoppelt und mit einem neuen CoA verbunden, um ihm den Rückweg durch die innere Mitochondrienmembran zu ermöglichen (s.Abb.4).

Diese Vorgänge werden durch zwei verschiedene Transferasen (23,121,152) und eine Translokase katalysiert (168,170).

Carnitin wird im menschlichen Blut als freies, unverestertes Carnitin, als kurzkettiges Acyl-Carnitin, meistens aber als langkettiges Acyl-Carnitin und als Acetyl-Carnitin gefunden (Kettenlänge der Fettsäuren etwa 16 - 20 C-Atome).



(Acyl-CoA-Carnitin-Transferase)

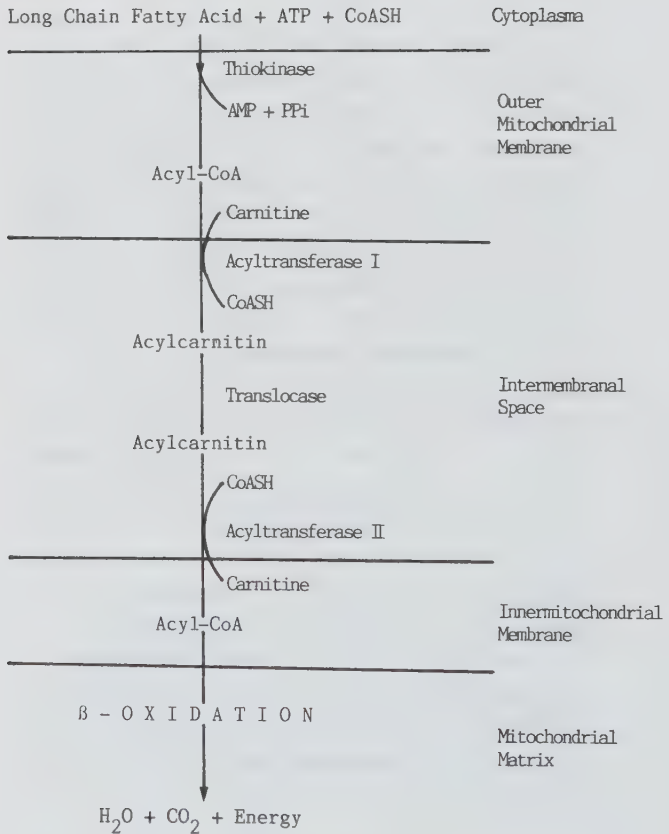


Acyl-Carnitin

Das freie Carnitin (unverestert) kann also sowohl mit Acyl-CoA als auch mit Acetyl-CoA unter der Bildung von Acyl-Carnitin bzw. Acetyl-Carnitin reagieren (36). Die Bildung der Carnitin-aktivierten Essigsäure (und anderer Fettsäuren) wird durch die Acetyl-Carnitin-Transferase katalysiert (138), von der verschiedene Typen (für den Acyl- bzw. Acetyl-Transfer) existieren (36). Die Hauptfunktion der Acetyl-Carnitin-Transferase scheint in Übertragung von Acetyl-Resten, die nach Ablauf der β -Oxidation übriggeblieben sind, von CoA auf Carnitin zu bestehen (89). Höchstwahrscheinlich transportiert dann das Carnitin die Acetyl-Reste weiter an die Stellen, an denen sie - nach Reaktion mit Oxalacetat - in den Krebs-Henseleit-Zyklus eingespeist werden können (89). Die Aktivität dieser Transferasen ist besonders hoch in den Mitochondrien von Geweben (z.B. Herzmuskel), in denen die β -Oxidation eine große Rolle spielt (89,23).(*s.u.) Das stereoisomere D-Carnitin hemmt die Acetyltransferase kompetitiv (88) und behindert damit das Funktionieren des oben beschriebenen Systems. Die Acetyl-Transferasen können nur die physiologische L-Form als Substrat verwenden (29).

(* Auch in Synapsen von Rattenhirnpräparaten wurde Carnitin-Palmityl-Transferase nachgewiesen (1), was die Möglichkeit eines Transportes von freien Fettsäuren durch die Synapsenmembran andeutet.)

Abb. 4



Mechanismus des Carnitin-vermittelten Transportes von langkettigen Fettsäuren in die Mitochondrien (212).

Die hemmende Wirkung von D-Carnitin auf die Acyl-Carnitin-Transferase wurde von McGarry et al.(142) an Ratten, bei der Therapie von experimentell erzeugten , diabetischen Ketoazidosen, nachgewiesen.

Anhand von isolierten und perfundierten Rattenlebern konnten auch Maccari und Mitarbeiter (132) eine signifikant gesteigerte Aufnahme von freien Fettsäuren unter L-Carnitinbehandlung nachweisen, das heißt, eine Abnahme der freien Fettsäuren im Perfusionsmedium. Im Gegensatz dazu konnte mit einer D-Carnitinapplikation keine Steigerung des Transportes in die Zellen erzielt werden.

I.3.6. Verteilung

Der durchschnittliche Carnitingehalt im Blutplasma (Mensch) beträgt $57.3 \pm 12 \mu\text{mol/ml}$ bei Männern, und $46,5 \pm 12 \mu\text{mol/ml}$ bei Frauen (42). Der Carnitinspiegel im menschlichen Blut variiert sehr stark. Er korreliert mit dem Alter (133), dem Geschlecht (147) dem Ernährungszustand (133) und in einem gewissen Maß auch mit dem Gesundheitszustand, d.h. mit Krankheiten (18,135,186).

Die mittlere Konzentration von Carnitin im Serum (bei Säugetieren) liegt bei $44 \pm 10 \mu\text{mol/ml}$ (194). Die zelluläre Konzentration liegt in einzelnen Geweben unter physiologischen Verhältnissen deutlich höher (ca. $720 \mu\text{mol/g}$ in frischem Gewebe)(194). Die höchsten Konzentrationen findet man in den Mitochondrien.

Die Carnitinkonzentration ist in jenen Geweben am höchsten, die ihren Energiebedarf in einem hohen Ausmaß aus der Fettsäureoxidation decken (42). In diesen Geweben findet man auch die höchsten Aktivitäten der Acyl- und Acetyl-Transferasen (23) (89).

	This Study	Marquis/Fritz (1964)	Fraenkel (1953)	Strack et al. (1960)	Mohlman/Wolf (1962)	Abdel-Kader/Wolf
Muscle	0.53	0.437	0.56-1.12	1.55	0.60-0.90	0.263
Testes	0.67	0.283			0.575-0.775	0.168
Heart	1.00	0.793		0.25-1.15		0.406
Adrenals	6.40					6.312
Kidney	0.15	0.204		0.29		0.105
Spleen	0.16					
Intestine small	0.16					
Brain	0.18	0.090			0.10	0.236
Pankreas	0.35			0.93		0.001
Liver	0.20		0.1-0.2	0.4-1.4	0.30-0.45	0.156
Lung	0.13					

Free Carnitine Content (mg / g dry weight)

Tab. 1 Broekhuysen, J.:

Die Verteilung von Carnitin bei der Ratte.

Aus: Recent research on carnitine and its relation to lipid metabolism.

Academic Press, New York, 23 (1964)

Eine besonders hohe Carnitinkonzentration in Epididymis und Samenflüssigkeit wurde in der Tabelle nicht berücksichtigt.

Die großen Konzentrationsunterschiede des Carnitins in den verschiedenen Geweben dürften in erster Linie auf unterschiedliche Aktivitäten des Carnitin-Transportsystemes durch die Plasmamembran zurückzuführen sein (168).

Die aktuelle Carnitinkonzentration in den Geweben dürfte einen Einfluß haben auf :

- die Fettsäureoxidation,
- die Ketonkörperbildung,
- das ATP/ADP - Potential,
- die durch die Zellen aufgenommenen freien Fettsäuren, ob sie eher der β -Oxidation unterliegen, oder in der Zelle verestert werden (Triglyceride oder Phospholipide),
- den Abbau von verzweigtkettigen Aminosäuren in Leber und Skelettmuskulatur,
- die Glukoneogenese.

I.3.7. Pharmakokinetik und Ausscheidung

Welling et al. (223) untersuchten die Pharmakokinetik von Carnitin an freiwilligen, klinisch gesunden Testpersonen. Den Testpersonen wurden dabei unterschiedliche Dosierungen L-Carnitin (40 mg/kg KG und 60 mg/kg KG) intravenös verabreicht. Die Ergebnisse zeigen für den Carnitinblutspiegel einen anfänglich sehr steilen Anstieg, ungefähr 2 Stunden post applicationem sinkt die Carnitinkonzentration im Blut plötzlich sehr rasch ab, um im Anschluß daran langsam und unregelmäßig weiter abzufallen.

Die Untersuchungen zeigen weiter, daß sich das Carnitin nach der Injektion sehr schnell in ein Gebiet verteilt, das ungefähr 17 % des Körpergewichtes entspricht; nach weiteren 24 Stunden erreicht die periphere Verteilung etwa 35 % des Körpergewichtes.

Die Halbwertszeit lag in den Studien von Welling et al. (223) bei etwa 4 bis 5 Stunden.

Bei ca. 65 % der Testpersonen war die Substanz nach 24 Stunden mit dem Urin wieder vollständig ausgeschieden worden (223).

Die renale Ausscheidung von Carnitin beim Menschen differiert in der Regel sehr deutlich.

Ein Durchschnittswert für die ausgeschiedene Carnitinmenge wurde beim Mann mit 59.3 ± 3.3 mg/Tag und bei der Frau mit 44.1 ± 2.9 mg/Tag ermittelt.

Andere Untersuchungen von Cederblad und Lindstedt (41) ergaben für die Carnitinausscheidung Durchschnittswerte von 175 ± 80.7 $\mu\text{mol}/\text{Tag}$ beim Mann und 86 ± 72.6 $\mu\text{mol}/\text{Tag}$ bei der Frau. Die bei Männern und Frauen differierenden Werte scheinen mit der unterschiedlichen Muskelmenge und einer unterschiedlichen physischen Aktivität zusammenzuhängen (41).

Die Ausscheidung über die Harnwege ist direkt proportional dem Carnitinblutspiegel. Bei erhöhter Lipolyse steigen die Blutwerte von Carnitin und in Folge davon die Harnwerte signifikant an (133).

Die Ausscheidungsrate während der Nacht ist geringer als die von untertags (133).

I.3.8. Toxizität

Untersuchungen an verschiedenen Tierarten ergaben eine sehr geringe Toxizität für Carnitin (139). Die LD 50 von L-Carnitin wird in einem Bericht von Marmo (139) mit 9.1 mg/g Körpergewicht angegeben. Unter den gleichen Versuchsbedingungen ergab sich für Kochsalz ein LD 50 -Wert von 5.0 mg/g Körpergewicht. Die Toxizität von Kochsalz liegt demnach deutlich über der von L-Carnitin.

Gleichzeitig an den Organen verschiedener Tierarten durchgeführte histologische Untersuchungen ergaben keine Abweichungen von den physiologischen Zellstrukturen der verschiedenen Gewebetypen (139). Auch im Blutbild konnten keine Veränderungen festgestellt werden (139).

Derselbe Autor demonstrierte in seinen Versuchsreihen auch eine gute lokale Verträglichkeit (intravenöse Applikation bei Kaninchen, intraperitoneale Applikation bei Ratten und intramuskuläre Applikation bei Hunden) (139).

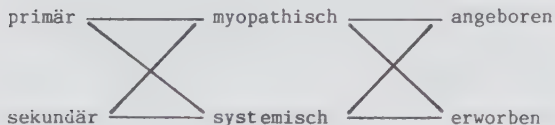
Toleranzstudien an gesunden Testpersonen (113) -vor und nach Carnitinapplikation - ergaben keine Veränderungen bei Herz- und Atemfrequenz, arteriellem Blutdruck, EKG, und bei Laboruntersuchungen von Blut- und Harnproben.

Bei in vitro und in vivo Untersuchungen an Einzelnern konnte keine signifikante Erhöhung der Mutationsrate festgestellt werden (111,112).

Untersuchungen über eine mögliche teratogene Wirkung von Carnitin (139) erbrachten keine Hinweise in Bezug auf Mißbildungen oder Störungen in der foetalen oder embryonalen Entwicklung.

I.3.9. Carnitin - Mangel

Nach Auswertung der Literaturstellen (Carnitin-Mangel-Syndrom, zu niedrige oder fehlende Aktivität der Carnitin-Palmityl-Transferase, etc., Quellenangaben s.u.) könnte eine vorläufige Einteilung der Carnitin-Mangelkrankheiten wie folgt aussehen :



Unter den Begriff 'erworben' fallen Faktoren wie Kachexie bei zirrhotischen Patienten, eine ausgeprägte alimentäre Proteinunterversorgung, eine wiederholt durchgeführte Dialyse bei chronisch urämischen Patienten, eine diphtheriebedingte Myokarditis, etc..

Neben Störungen in den Synthese- und Transportmechanismen können auch Defekte des zellulären Aufnahmesystem vorliegen.

Sowohl beim Menschen als auch im Tierexperiment steht ein Carnitinmangel in Zusammenhang mit einer Störung im Fettstoffwechsel, z.B. einer unterdrückten Fett-

säureoxidation.

Seit 1966 beschrieben mehrere Autoren pathologische Befunde einer "neuen" Erkrankung des Muskelapparates (26,49,199). Neben der symptomatischen Muskelschwäche wurde bei histologischen Untersuchungen ein hohes Maß an Fetteinlagerung in die einzelnen Muskelzellen diagnostiziert. Auch Herzrhythmusstörungen, Herzversagen und Störungen im Leberstoffwechsel wurden beschrieben.

Engel et al. (63) wiesen 1973 einen Carnitinmangel als auslösende Ursache dieser neuen Krankheitsbilder nach und faßten die gefundenen Befunde in dem Begriff "Carnitine Deficiency Myopathy" zusammen.

Seither ist eine große Anzahl von myopathischen Carnitinemangelerkrankungen in der Literatur erschienen, anhand derer die Symptomatik genauer beschrieben wurde (5,12,58).

Der erste Fall eines systemischen Carnitinmangels wurde 1975 von Karpati et al. (114) veröffentlicht. Eine Vielzahl weiterer Fälle wurde in den letzten Jahren beschrieben (z.B. 25,51,64). Die Symptome gleichen dabei denen der Carnitine Deficiency Myopathy, es finden sich jedoch neben niedrigen Carnitinkonzentrationen in der Muskulatur auch erniedrigte Serumwerte. Auch Fälle mit metabolischer Azidose sind bei Patienten mit systemischem Carnitinmangel beschrieben worden (25,52,186).

In zahlreichen untersuchten Fällen (33,61,105) konnte bei Patienten mit der Symptomatik eines Carnitin-Mangel-Syndroms eine verminderte oder fehlende Aktivität der Carnitin-Palmityl-Transferase als zugrunde liegende Ursache nachgewiesen werden. Die Serumwerte von Carnitin sind dabei annähernd unverändert, während das langkettige Acyl-Carnitin deutlich höhere Werte zeigt. Neben Muskelschwäche, Kardiomyopathie und anfallsweisen Krampfstörungen ist häufig auch eine Myoglobinurie zu beobachten. Sehr häufig sind Übergangsformen zwischen den einzelnen Symptomkomplexen zu beobachten, was eine eindeutige Zuordnung zu den beschriebenen Hauptgruppen erschweren kann.

I.3.10. Klinischer Einsatz

I.3.10.1. An Tieren durchgeführte Untersuchungen und mögliche Anwendungsgebiete

WACHSTUM

Die Aminosäuren Methionin und Lysin sind wichtige Vorstufen für die Biosynthese von Carnitin (99). Khan und Bamji (117) wiesen nach, daß eine Methionin- und Lysin-arme Diät bei Ratten zu einem verminderten Wachstum führt. Eine Erhöhung dieser Aminosäuren bewirkte umgekehrt ein verbessertes Wachstum und einen erhöhten Carnitingehalt in der Leber.

FETTLIEBER

Harper et al. (100) fanden bei Ratten, denen eine Lysin- und Threonin-arme Reisdiet gefüttert wurde, sowohl eine Verfettung der Leber als auch ein vermindertes Wachstum. In einer anderen Untersuchung (211) identifizierte man diese Fetteinlagerungen als sehr Triglycerid-reich. Die tägliche Anreicherung dieser Aminosäure-armen Diät mit D,L-Carnitin erbrachte im weiteren Versuchsablauf eine geringgradige Abnahme des Fettgehaltes in der Leber. Die

zusätzlich zu D,L-Carnitin mit Lysin und Threonin substituierte Reisdiet führte dagegen zu einer deutlichen Verringerung der Fetteinlagerungen (211). Auch Ramacci und Mitarbeiter (173) fanden bei oraler Carnitin-Applikation einen deutlich erniedrigten Triglycerid- und Cholesterolgehalt in Rattenlebern. Khan und Bamji (117) stellten in extrahepatischen Geweben ebenfalls eine Abnahme des Fettgehaltes fest.

KETOSE

Ein vermehrtes Auftreten von Ketonkörpern resultiert z.B. aus einer gesteigerten Lipolyse und Fettsäureoxidation in der Leber während einer Hungerperiode (143) oder bei Diabetes (144). Hulsmann et al. (109) beschrieben schon 1965 eine durch Carnitin gesteigerte Oxidation von Acetoacetat in isolierten Herz- und Nierenmitochondrien. In den folgenden Jahren wurde noch bei anderen Labortieren (30,203) und auch bei Kindern (93) eine Beeinflussbarkeit des Ketonkörperstoffwechsels gefunden. Abhängig vom Ernährungszustand und dem Grad der Ketose hemmte oder förderte Carnitin die Aufnahme von Ketonkörpern in die untersuchten Gewebe. Yeh (230) fand 1970 eine Abhängigkeit dieser "dual function" auf den Metabolismus der Ketonkörper von der Plasmakonzentration der Ketonkörper. Der Autor vermutete zwei Wirkungen von Carnitin,

einerseits eine Stimulierung der Ketogenese in der Leber und andererseits einen gesteigerten Verbrauch von Ketonkörpern in anderen Körpergeweben. Er unterstrich dabei ein Untersuchungsergebnis, das zeigte, daß die Wirkung des forcierten Ketonkörperabbaues erst beim Überschreiten einer bestimmten Plasmakonzentration einsetzte (230).

DIABETES

Bei diabetischen Ratten ('alloxan diabetes') wurden in den einzelnen Körpergeweben erstaunliche Abweichungen in der Carnitinverteilung von den Geweben normaler Kontrolltiere gemessen.

Mehlmann et al. (146) berichteten z.B., daß die Carnitinkonzentration im Skelettmuskel diabetischer Ratten nur etwa halb so groß wie die der Kontrolltiere war. Bei Insulingabe stieg der Carnitingehalt im Muskel leicht an.

McGarry et al. (144) stellten bei diabetischen Ratten, im Gegensatz zu den gefundenen Muskelwerten, eine Steigerung der Carnitinkonzentration in der Leber um etwa das 4-fache gegenüber den Normalwerten fest. In der gleichen Versuchsreihe zeigten Ratten nach einer 24-stündigen Fastenzeit eine Verdoppelung des Lebercarnitins. Die Autoren vermuteten, daß bei diabetischen Tieren im Bedarfsfalle eine Verlagerung des Muskelcarnitins in die Leber stattfindet.

Durch die in der Folge vermehrte Fettsäureoxidation in der Leber, kommt es bei diabetischen Tieren im weiteren Verlauf zu einer zunehmenden Bildung von Ketonkörpern, Aceton, Acetessigsäure und β -Hydroxybuttersäure (144). Dieselben Effekte, die Zunahme des Lebercarnitins und ansteigende Ketonkörperwerte, wurden von McGarry et al. (144) auch bei hungernden Ratten festgestellt. Auch hier spielte wieder die zweifache Funktion von Carnitin, nämlich die in der Produktion und die in dem energieliefernden Verbrauch von Ketonkörpern, eine wichtige Rolle (230).

ISCHÄMIE DES HERZMUSKELS

Bei akuten Herzinfarkten ist ein hohes Maß an freien Fettsäuren von Oliver et al. (160) und Opie (161) im Herzmuskel nachgewiesen worden.

Da das Herz langkettige Fettsäuren als Hauptenergielieferanten benötigt, spielt das zur Metabolisierung der Fettsäuren notwendige Carnitin eine wichtige Rolle (86).

Opie (162) stellte 1979 im Zusammenhang mit Herzinfarkten vier Kriterien auf, von denen er die therapeutische Bedeutung von Carnitin abhängig machte: Erstens, die Carnitinkonzentration in einem ischämischen Herzen sollte bekannt sein. Zweitens, eine Abnahme der Carnitinkonzentration sollte auch mit einer deutlichen Abnahme der Fettsäureoxidation korrelieren. Drittens, das ischämische Gewebe sollte überhaupt in der Lage sein, Carnitin aufzuneh-

men. Viertens, die Werte für die Fettsäureoxidation und die Konzentrationen von ATP im gesunden Gewebe sollten nach der Applikation von Carnitin deutlich ansteigen.

In der Literatur findet sich eine Reihe von Untersuchungen, die zu diesen vier Punkten in Bezug zu setzen sind, und die zu deren Beantwortung beitragen können.

ad 1. Die Untersuchungen von Shug und Paulson(198) ergaben, daß sich der Carnitingehalt im Herzmuskel, bei einer regionären Ischämie, nach 10 Minuten um ein Drittel und nach 30 Minuten um die Hälfte verringerte.

ad 2. Der Carnitingehalt, der für eine optimale Ausnutzung der Fettsäureoxidation im Herzen gefunden wurde (169), entspricht den von Shug et al. (197) gefundenen Normalwerten im gesunden Herzen. Eine Reduzierung der Carnitinkonzentration um die Hälfte, was etwa einer 30-minütigen regionären Ischämie entspricht, würde somit auch ein Absinken der β -Oxidation zur Folge haben.

ad 3. In einer Untersuchung an Hundeherzen mit einer regionären Myokardischämie konnte von Folts et al. (79) gezeigt werden, daß sich der Carnitingehalt im Ischämiegebiet unter Carnitinapplikation deutlich erhöhte. Damit bewiesen sie, daß das geschädigte Herzmuskelgewebe noch in der Lage war, Carnitin aufzunehmen.

ad 4. In derselben Versuchsreihe (79) wurde bestätigt, daß eine L-Carnitininfusion in das Koronargefäßsystem einen Anstieg der Gewebekonzentrationen von ATP und

Kreatinphosphat und eine gesteigerte Translokase-Aktivität für Nukleinsäuren bewirkte. Darüberhinaus konnte bei einer direkt an die Mitochondrien erfolgten Carnitinapplikation eine verbesserte Sauerstoffaufnahme gezeigt werden (196).

Fanelli (70) berichtete in Untersuchungen an Kaninchenherzen auch über eine verbesserte Kontraktionskraft des Herzmuskels unter Carnitingabe. Auch am Hundeherz konnte ein positiv inotroper Effekt auf den Herzmuskel demonstriert werden (70).

WEITERE UNTERSUCHUNGSGEBIETE

Von Dialysepatienten wurde berichtet, daß mit dem Dialysat eine große Menge des Plasmacarnitins verloren geht (70,19).

Bartel et al. (8) entwickelten daraufhin ein Versuchsmodell an Ratten, anhand dessen sie die Peritonealdialyse beim Menschen simulieren konnten. Die Ergebnisse erbrachten einen Carnitinverlust von 30 % im Skelettmuskel- und 40 % im Herzmuskelgewebe während der Dialyse. Die Verluste aus dem Lebergewebe waren nicht signifikant. In einer modifizierten Versuchsreihe fanden Bartel et al. (10) erheblich größere Carnitinverluste im Serum, Herz- und Skelettmuskel. In zahlreichen Untersuchungen wurden diese Ergebnisse wiederholt bestätigt (9,7).

In jüngerer Zeit hat das Interesse an verzweigtkettigen Aminosäuren (Leucin, Isoleucin, Valin) und an ihrer

Funktion in Stressituationen, bei Trauma und bei Sepsis stark zugenommen. Ein möglicher Zusammenhang in manchen Bereichen mit Carnitin wird diskutiert. Es wurden z.B. bei Ratten in verschiedenen Geweben Acyl-Carnitin-Derivate der o.g. Aminosäuren gefunden (13,202,204). Ein Anstieg von Isobutyryl- und Isovaleryl-Carnitin im Skelettmuskel von hungernden Ratten ließ vermuten, daß der Skelettmuskel in der Lage ist, verzweigt-kettige Aminosäuren zu verstoffwechseln (48).

Anhand von in vitro Versuchen wurden diese Ergebnisse weiter überprüft. Dabei fand man in einem Muskelhomogenat (unter Zugabe von L-Carnitin) eine Steigerung der α -Dekarboxylierung von Leucin um 125 % und von Valin um 38 % (172). In einem Leberhomogenat bewirkte die Applikation von L-Carnitin keine Veränderung. Als Ursache wurde eine um ein vielfaches höhere Aktivität der spezifischen Acyl-Carnitin-Transferasen im Skelettmuskel festgestellt (172). Auch Böhles et al. (17) kamen 1983 zu gleichen Ergebnissen.

In mehreren Veröffentlichungen aus den Jahren 1982/83 wurde auf ein neues Anwendungsgebiet für Carnitin aufmerksam gemacht (129,189,190). Es wurde seine Bedeutung für die fetale Lungenreife und für die Biosynthese des Antiatelektasefaktors und damit der mögliche klinische Einsatz zur Atemnotsyndromprävention bei Neugeborenen diskutiert (189,190).

I.3.10.2. Klinische Beobachtungen

Mitchell (149) hat eine Reihe von Fällen gesammelt, bei denen ein nachgewiesener Carnitinmangel durch exogene Carnitinapplikation positiv beeinflusst werden konnte (s. Carnitinmangel I.3.9.).

Bei ihm erscheinen zwei Arten des Carnitinmangels. In einem Fall scheint ein Defekt in der Carnitinbiosynthese vorzuliegen (114,186), da sowohl der Serumspiegel als auch die Werte im Lebergewebe und im extrahepatischen Gewebe erniedrigt sind. Im anderen Fall deutet eine normale Serumkonzentration auf der einen und ein erniedrigter Gewebespiegel auf der anderen Seite auf einen Fehler bei der Aufnahme in die Zellen hin. Weitere Formen eines Carnitinmangels können auch durch exogene Faktoren provoziert werden oder durch hormonelle Ursachen bedingt sein.

In der Literatur finden sich Fälle (11,20) von Patienten, die sich einer regelmäßigen Dialyse unterziehen mußten, wobei während des Vorganges der Blutreinigung auch ein großer Anteil des Serumcarnitins durch mechanische Faktoren bedingt im Dialysat zurückblieb.

Eine Proteinunterversorgung (22), Diabetes (43) und Dysfunktionen der Schilddrüse (134) können ebenfalls zu Veränderungen des Carnitingehaltes und zu fehlerhaften Abläufen im Fettmetabolismus führen.

Die folgenden Kapitel sollen einen kurzen Überblick über klinische Fälle und über mögliche klinische Einsatzmöglichkeiten geben.

SYSTEMISCHER CARNITINMANGEL UND ERKRANKUNGEN DES MUSKELAPPARATES

Die von Engel und Angelini (63) zuerst beschriebenen Muskelerkrankungen vom Typ I (s.a. I.3.9., S.28)(4, 224), die von Di Mauro und Di Mauro (61) beschriebenen vom Typ II (s.a. 59) und andere systemische Carnitinmangelerkrankungen ohne Beteiligung des Muskelapparates (51,46,64,114) sind mit unterschiedlichem Erfolg behandelt worden. Für die Therapie wurden in der Mehrzahl der Fälle DL-Carnitin (4, 52, 186, 221), Glucocorticoide (v.a.Prednisolon)(4,59,63,121,224) sowie auch diese Substanzen in Verbindung mit einer fettarmen und proteinreichen Diät angewendet (58,200).

Chapoi et al. (46) beschrieben 1980 einen Carnitinmangel beim Reye's Syndrom und die erstaunliche Besserung des Gesundheitszustandes während einer Carnitintherapie.

KARDIOMYOPATHIEN UND ISCHÄMIE DES HERZMUSKELS

Vor allem bei systemischen Carnitinmangelerkrankungen finden sich in der Literatur (25,52) Berichte über Beteiligungen des Herzmuskels. In den Beschreibungen wird von erniedrigten Gewebecarnitinspiegeln mit und ohne abnormalen Einlagerungen von Fett in die Zellen berichtet. Die Ursachen für die

unterschiedliche Beteiligung des Herzmuskels bei den einzelnen Formen des Carnitinmangels sind noch nicht bekannt.

1982 wurde Verlauf und Therapie einer kindlichen Kardiomyopathie mit oben angeführter Genese beschrieben (180). Regitz et al. (180) wiesen dabei insbesondere auf die Lipidakkumulation und auf das gute Ansprechen einer Carnitinsubstitution hin.

Shug et al. (197) machten in den folgenden Jahren auf eine starke Abnahme des Gehaltes an freiem Carnitin während einer Ischämie und einer Anoxie im Myokard aufmerksam. Gleichzeitig beschrieben sie einen starken Anstieg des langkettigen Acyl CoA (198) und wiesen auf den positiven Einfluß einer Carnitinapplikation hin.

Bei im Ischämiestadium auftretenden Arrhythmien konnte ein antiarrhythmischer Effekt von L-Carnitin nachgewiesen werden (103,207,209).

Thomson et al. (214) wendeten 1979 DL-Carnitin bei infarktgefährdeten Patienten an, und fanden eine deutlich erhöhte Toleranzgrenze in der Stressanfälligkeit. Unter der Therapie stellte sich ein beschleunigter Puls, ein erhöhtes Herzminutenvolumen und ein verbesserter Umsatz von Milchsäure ein.

LEBERZIRRHOSE

Da die Biosynthese von Carnitin vor allem in der Leber stattfindet, kann davon ausgegangen werden, daß bei Patienten mit Leberzirrhose Carnitinmangelzustände auftreten können (212).

Rudman et al. (186) verglichen in einer Versuchsreihe die Carnitinwerte von zirrhotischen Patienten mit denen einer gesunden Kontrollgruppe. Die Ergebnisse zeigten, daß die zirrhotische Leber im Vergleich zu gesunden Organen nur etwa 10 % der Syntheseleistung für Carnitin erbringen konnte. Mit diesem und anderen Faktoren (eine durch Anorexie verminderte Aufnahme von Carnitin, Lysin und Methionin mit der Nahrung, etc.) wurde ein verminderter Carnitingehalt sowohl im Blutserum als auch in allen untersuchten Geweben erklärt. Auch die im Zusammenhang mit Lebererkrankungen auftretenden Muskelveränderungen und Leberverfettungen wurden als eine mögliche Auswirkung der Carnitinunterversorgung interpretiert (186).

URÄMIE

Es ist erwiesen, daß durch die Dialyse biochemisch wichtige Stoffe mit einem niedrigen Molekulargewicht (z.B. Carnitin) in einem zu starken Ausmaß mit dem Dialysat verlorengehen (70,19). Dies wurde von Albertazzi et al. (2) endgültig bestätigt.

Bei Dialysepatienten wurde nach der Dialyse eine Abnahme des Plasmacarnitinspiegels um 66 % und des Muskelcarnitins um 10 % gemessen (19)(bzw. des Plasmacarnitinspiegels um 80 % (9)).

Battistella et al. (11) teilten die untersuchten Patienten aufgrund ihrer Ergebnisse in zwei Gruppen ein. Die Personen der einen Gruppe reagierten jeweils mit einer sich wieder einpendelnden oder erhöhten Plasmacarnitinkonzentration (durch freiwerdendes Muskelcarnitin), während sich bei der anderen Gruppe ein chronischer Carnitinmangel ausbildete (vermutlich durch eine Erschöpfung des Carnitin-"pools" in der Muskulatur).

1982 konnte Albertazzi et al. (3) den erfolgreichen oralen Einsatz von L-Carnitin bei 23 Dialysepatienten zeigen.

Es trat sowohl im Blut als auch in den Geweben eine deutliche Verbesserung des Carnitingehaltes ein.

Herzversagen wird als eine der Hauptursachen für den Tod von Hämodialysepatienten beschrieben (20).

Selbst durch ein forciertes Dialyseprogramm, wobei eine starke Reinigung des Blutes von toxischen Stoffwechselprodukten stattfindet und deren Beteiligung an einer Schädigung des Herzens unwahrscheinlich wird, konnte keine Verbesserung der Situation am Herzen erreicht werden (20). Suzuki et al. (210) konnten 1982 in mehreren Fällen einen positiven Effekt von L-Carnitin in Bezug auf Herzarrhythmien, die während einer Dialyse auftraten, nachweisen.

Auch die oft im Zusammenhang mit regelmäßiger Dialyse beobachtete Hyperlipoproteinämie konnte in vielen neueren Beispielen sehr erfolgreich mit einer L-Carnitintherapie beeinflusst werden (40,82,91). So konnten Maebashi et al. (136) durch die orale Verabreichung von 900 mg/Tag Carnitin eine deutliche Senkung der Hyperlipoproteinämie (mit Triglycerid- und Cholesterolkonzentrationen größer als 200 mg/100 ml und 250 mg/100 ml) erzielen.

Andere Untersuchungen von Calcagnin (38) zeigten, daß eine Carnitintherapie eine drastische Senkung des Triglyceridblutspiegels (ca. 42 %) bewirkte. Die Cholesterinwerte wurden durch die Carnitingabe nicht beeinflusst.

HAUTERKRANKUNGEN

Nietzschner und Liebsch (157) beschrieben Hautveränderungen von 3 Patienten mit Skleroderma adultorum, die sich unter alleiniger Carnitinbehandlung innerhalb von 6 Wochen zurückbildeten. In einer Nachbeobachtungszeit von 10 Monaten trat kein Rezidiv auf. Eine bei diesen Patienten auftretende EKG - Veränderung, die Denk (56) als Myokarditis deutete, bildete sich noch vor endgültiger Regeneration der Hautveränderungen zurück.

Dieselben Autoren beschrieben bei vier Patienten mit progressiver Sklerodermie eine eindrucksvol-

le Besserung der Symptomatik während einer Carnitinbehandlung (158). Auch die Hauterscheinungen von Myxoedema circumscriptum practibiale konnten in 3 Fällen gebessert werden (158). Darüberhinaus wiesen die Autoren auf die günstigen Wirkungen von Carnitin bei Hyperthyreose und bei bestimmten Herzerkrankungen hin.

WEITERE UNTERSUCHUNGSGEBIETE

Borniche und Canlorbe (22) berichteten von Kleinkindern, die durch Infektionen bedingt an Unterernährung litten. Die tägliche Applikation einer 30 % DL-Carnitinlösung führte zu einer signifikanten Verbesserung des Appetits, des Wachstums und des Proteingehaltes im Blut.

Khan und Bamji (116) berichteten von mangelernährten Kindern (Carnitin-, Lysin- und Methioninmangel durch proteinarme Ernährung) und einer erfolgreichen Carnitinsubstitution.

Auch bei unterernährten Erwachsenen (Schistosomiasis) führte eine Lysin-, Methionin- und Carnitin-substituierte Diät zu einer Besserung des Allgemeinzustandes (147).

Bei Patienten mit Diabetes unterschieden sich die untersuchten Carnitinwerte kaum von denen gesunder Kontrollpersonen, obwohl man bei der durch Insulinmangel begrenzten Ausnutzung der Kohlehydrate einen erhöhten Fettmetabolismus erwartet hatte (43).

Aus Studien von Reynier (182) geht hervor, daß Carnitin bei Hyperthyreoidismus einen erhöhten Grundumsatz erniedrigen konnte.

In neueren Unterlagen wird beschrieben, daß die im Harn ausgeschiedene Carnitinmenge bei hyperthyreoiden Patienten erhöht und bei hypothyreoiden Patienten deutlich vermindert war (134).

PARENTERALE ERNÄHRUNG (IV) UND CARNITIN

Für normal ernährte Patienten wurden für eine Versorgung nach der Operation spezielle Infusionslösungen zusammengestellt (212). Man versuchte bei der Berechnung der Lösungen einen möglichst großen Protein-sparenden Effekt zu erzielen. Es wurden nahezu isotone Aminosäurelösungen mit und ohne hyperkalorische Mengen an Energie verwendet (212). Man wollte damit die körpereigenen Proteine schonen helfen und die endogene Fettmobilisation anregen. Klinisch wurden aber bei TPN (total parenteral nutrition) - Patienten, die mit hohen Anteilen an Energie in Form von Dextrose versorgt worden waren, alarmierende Werte bei Leberfunktionstests gefunden (92,131,195). Brown (32) vermutete andererseits die Ausbildung eines Carnitinmangels und führte die Leberfunktionsstörungen darauf zurück.

Diese Vermutungen wurden an Ratten überprüft (195). Man fand nach der Infusion einen Anstieg im Fettgehalt der Leber, eine Erhöhung der leberspezifischen Enzyme im Serum und des Bilirubingehaltes. Entscheidend für die Höhe der Werte war dabei der Dextroseanteil der Infusionslösungen, der Aminosäuregehalt spielte keine signifikante Rolle. Die Veränderungen traten nur bei der Versuchsgruppe mit einem Anteil von 30 % Dextrose in der Infusionslösung auf, nicht dagegen bei einer Kontrollgruppe mit 5 % Dextrose (47). Man machte daher den hohen Anteil an Dextrose in TPN-Lösungen für die Leberschädigungen verantwortlich (45).

Gegenwärtige Richtlinien empfehlen einen stärkeren Einsatz von Aminosäuren und eine starke Reduzierung des Dextrosegehaltes bei TPN-Infusionen (92,195). Böhles (15) wies 1983 in einem Artikel ausdrücklich auf die Bedeutung eines ausreichenden Carnitingehaltes bei einer hypokalorischen Infusionstherapie hin, da bei dieser Stoffwechsellaage eine gesteigerte Lipolyse und Fettsäureoxidation einen erhöhten Carnitinbedarf aufweist. Diese Forderung wurde auch von Ergebnissen untermauert, die vor allem bei septischen, traumatischen und mangelernährten Patienten einen sowieso schon vorhandenen Carnitinmangel nachweisen konnten (21,98).

Die Anwendung von Fettemulsionen in der TPN ist noch begrenzt. Es wurde dabei keine Einschränkung des Proteinkatabolismus beobachtet (94,130,171). In einzelnen Fällen kam es zu Fetteinlagerungen in Gewebe, wobei die Zusammensetzung des Fettes jener der Fettemulsion ähnelte (101).

Tao und Yoshimura (212) nahmen an, daß die exogene Zufuhr von Carnitin die Ausnutzung von Fettinfusionslösungen bei TPN-Patienten verbessern würde. Sie vermuteten, daß dadurch die Fetteinlagerungen in die Leber, entstanden durch konzentrierte Dextroseinfusionen, wieder abgebaut werden könnten.

König und Mitarbeiter (133) fanden eine Korrelation zwischen der parenteralen Ernährung mit Fettlösungen, dem Carnitinblutspiegel und der renalen Ausscheidungsrate. Bei der Applikation der Lipidemulsionen fiel sowohl der Carnitinspiegel im Blut als auch der im Harn

signifikant ab (120,133). Die Autoren schlugen daher vor, die zur parenteralen Ernährung verwendeten Fettlösungen mit Carnitin zu substituieren.

Auch in einer 1979 durchgeführten Studie fand man eine Beteiligung von Carnitin. Bei Neugeborenen, die gänzlich parenteral (TPN) ernährt worden waren, zeigte sich eine Verringerung des Plasmacarnitins um 50 % gegenüber einer Kontrollgruppe (192). Davon leitete man auch erniedrigte Carnitinkonzentrationen in anderen Körpergeweben ab, obwohl das Plasmacarnitin nicht immer mit dem Gewebecarnitin korreliert.

Der Einfluß von L-Carnitinsupplementierung bei totaler parenteraler Ernährung (TPN) auf die Gewebecarnitinkonzentrationen wurde von Böhles und Mitarbeitern untersucht (14). Es zeigte sich, daß die zusätzliche Carnitingabe zu erhöhten Gewebekonzentrationen führte, ausser in Leber und Niere, wo die Gesamtcarnitinkonzentration gleich blieb. Carnitinfreie TPN führte zu einer Reduktion der Gesamtcarnitinkonzentration, vor allem in der Muskulatur.

1983 von Böhles et al. (16) veröffentlichte Untersuchungen demonstrieren eine deutliche Steigerung der Lipolyse und der Fettsäureoxidation unter L-Carnitinsubstituierung, desweiteren eine Anhebung der Energiebereitstellung aus exogen zugeführtem Fett und eine sich daraus ergebende deutliche Verbesserung der Stickstoffretention.

II. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

II.1. Zielsetzung

Im Rahmen dieser Arbeit sollte untersucht werden, inwieweit die präischämische Applikation von L-Carnitin einen Einfluß auf die Ischämietoleranz der Schweineleber hat, und ob L-Carnitin eine protektive Wirkung auf die Schweineleber beim akuten Lebersversagen besitzt.

Durch exogene Applikation von L-Carnitin und damit einer Steigerung der β -Oxidation von freien Fettsäuren kann eine Verbesserung der Energieversorgung der Leberzelle erwartet werden.

Dadurch könnten sowohl postischämische reparative Vorgänge positiv beeinflußt als auch durch Carnitinvorbehandlung eine Erhöhung der Ischämietoleranz erreicht werden.

Es sollten die Überlebenszeit, Gerinnungsparameter, die Carnitinspiegel im Plasma, Aminosäuren und histologische Leberproben untersucht werden.

II.2. Gruppeneinteilung

Die Tiere wurden für den Versuchsablauf in zwei Gruppen eingeteilt und randomisiert untersucht :

Gruppe I Kontrollgruppe (n=11)

Gruppe II Therapiegruppe (n= 8)

Den Tieren der Gruppe II, der Therapiegruppe, wurde präischämisch L-Carnitin in einer Dosierung von 150 mg/kg Körpergewicht intravenös verabreicht.

III. MATERIAL UND METHODIK

III.1. Tiere

Die Untersuchungen wurden an 19 Läufer Schweinen der Rasse DL $\times$ PIET beiderlei Geschlechts durchgeführt (n=19). Das Durchschnittsgewicht der Tiere betrug 23.5 kg.

Die Tiere waren vor und nach der Operation in Einzelboxen untergebracht :

- Luftfeuchtigkeit	55 - 65 %
- Lufttemperatur	18 - 21 ° C
- Licht	Tag - Nachtrhythmus

III.2. Narkose

Es wurde eine Kombinationsanästhesie mit Azaperon (R 1929) und Etomidat (R 16659 und R 16660) verwendet.

Azaperon ist ein stark wirkendes Neuroleptikum mit ausgesprochen sedativen Eigenschaften (140).

Atropin soll als Parasympatholytikum die Salivation einschränken und antibradykard wirken (66).

Etomidat ist ein kurz wirkendes Hypnotikum. Bei Langzeitnarkosen - wie in diesem Fall - kann nach einer Initialdosis von Etomidat (s.Tab. 2) die Narkose mit Etomidat-Dauertropf (s.Tab. 2) verlängert und vertieft werden (66).

Nach Intubation wurde die Etomidat-Dauertropf-Narkose mit einer N_2O/O_2 -Inhalation kombiniert.

Nach der Prämedikation mit Azaperon, Atropinsulfat und Etomidat (Dosis und Zeitpunkt s. Tab. 2), wurden die Tiere intubiert (Magill Tubus, CH 30) und in den Operationsraum gebracht.

Nachdem die Tiere auf dem Operationstisch in Rückenlage verbracht worden waren, wurden ihnen Elektroden für das EKG (Fa. Schwarzer, München) angelegt, ferner wurden eine Magensonde (Oesophageal Tube, CH 18/6 mm) und ein Thermofühler (Fa. Schwarzer, München) angeschlossen.

Im Verlauf der Operation wurde dann, nach dem Einlegen des arteriellen Katheters (s. III.3.1.) in die Arteria carotis dextra, der arterielle Druck über einen Druckaufnehmer (AO American Optical, Modell 5145. Bedford, USA) registriert.

Die folgende Tabelle zeigt die zur Prämedikation und zur Narkose verwendeten Medikamente, die zeitliche Reihenfolge ihrer Anwendung sowie die Dosierungen und die Art der Verabreichung.

Tab. 2

Zeit	Name	Menge	Art der Verabreichung	chem. Substanz	Hersteller
0	Stresnil ^R	Initialdosis 2 mg/kg/KG	intramuskulär	Azaperon	Fa. Janssen Beerse/Belgien
0	Atropinsulfat ^R Drobena 0,5 mg	0,02 mg/kg/KG	intramuskulär	Atropin- sulfat	Drobena GmbH Berlin
nach 8-10 min	Hypnomidate ^R (Etomidat-Base R 16659)	Initialdosis 1,2 mg/kg/KG	intravenös	Etomidate	Fa. Janssen Beerse/Belgien

Vorbereitungsphase

Intubation

Etomidat-conz. (R 16660)	500 mg Eto- midat in	intravenös	Etomidate	s.o.
	500 ml 5% Glu- cose-Lsg.			
	Mittlere Dosis 1,2 mg/kg/h			
Lachgas Sauerstoff	im Verhältnis N ₂ O : O ₂ = 2:1	Tracheal- tubus	N ₂ O O ₂	

Operationsphase

Während der Narkose standen die Tiere unter ständiger Überwachung.

Folgende Parameter konnten dabei zur Überwachung herangezogen werden :

- | | | |
|-----------------------|---|---|
| Herz und
Kreislauf | : | - Herzfrequenz (HR; 1/min)
- EKG (Gerät: Fa. Schwarzer, München)
- Arterieller Blutdruck (mm Hg)(AO-
American Optical, Modell 5145,
Bedford, USA) |
| Atmung | : | - Sauerstoffpartialdruck (pO_2 arteriell
und venös; mm Hg)
- Kohlendioxidpartialdruck (pCO_2 arte-
riell und venös; mm Hg)
- Oxyhämoglobingehalt (HbO_2 arteriell
und venös; %)
- Standardbikarbonat (HCO_3^- arteriell
und venös; mval/l)
- Basenüberschuß (BE arteriell und ve-
nös; mval/l)
- Atemfrequenz (Af; 1/min) |
| Temperatur | : | - Innere Körpertemperatur (Grad ° Cel-
sius)(Thermofühler, Fa. Schwar-
zer, München) |

III.3. Operationsverfahren

Die Tiere wurden in Rückenlage verbracht. Die beiden Operationsfelder (Bauchfläche und ventro-laterale Halsfläche) wurden geschoren, desinfiziert und mit sterilen Tüchern abgedeckt.

III.3.1. Einlegen der Katheter

Auf der rechten Halsseite wurde ein ca. 6 cm langer Schnitt gesetzt und der Zugang zu den rechtsseitigen großen Halsgefäßen freipräpariert. Nach der Darstellung von Arteria carotis dextra und Vena jugularis externa dextra, wurde ein arterieller und ein venöser Katheter gelegt.

Arterieller Katheter:

Ein PVC-Katheter (Pharmaseal K 30a, CH 8 FG; AHS International, Belgien) wurde, nach distalem Abbinden und Eröffnen der Arteria carotis dextra, bis zum Aortenbogen vorgeschoben und eingeknotet.

Während der Operation war der Katheter an einen Druckaufnehmer (AO American Optical, Modell 5145, Bedford, USA) zur Überwachung des arteriellen Druckes angeschlossen. Im weiteren Beobachtungszeitraum diente der Katheter zur Entnahme arterieller Blutproben.

Venöser Katheter:

Nach Unterbindung und Eröffnung der Vena jugularis externa, die Eröffnungsstelle lag distal der Abzweigung der Vena cephalica und proximal der Aufzweigung der Vena jugularis externa in Vena linguofacialis und Vena maxillaris, wurde der venöse Katheter (Venenkatheter No. 2/0,7·1.2; B. Braun Melsungen AG, W.-Germany) über das Atrium dexter des Herzens in den Brustabschnitt der Vena cava caudalis vorgeschoben. Nach Eröffnen der Bauchhöhle erfolgte später eine manuelle Lagekontrolle der Katheterspitze in der Art, daß sie kranial des Einmündungsbereiches der Venae hepaticae zu liegen kam. Erst danach wurde der Anfangsabschnitt des Katheters im Bereich der Vena jugularis externa abschließend durch Einknoten fixiert. Der venöse Katheter diente im weiteren Versuchsablauf zur Entnahme von Blutproben.

Nach Verschuß der Laparotomiewunde (s. III.3.5.) wurden die freien Enden des arteriellen und des venösen Katheters - zur besseren Fixierung - subkutan nach dorsal geführt, durch die Nackenhaut ausgeleitet und dorsal fixiert. Der als Zugang zu den Halsgefäßen angelegte Hautschnitt wurde mit Knopfheften verschlossen.

III.3.2. Mediane Laparotomie

Nach dem Einlegen der Katheter und deren Funktionskontrolle wurde median in der Linea alba ein etwa 25 cm langer Schnitt gesetzt und der Bauchraum eröffnet.

III.3.3. Skelettierung der Leber und Darstellen der Gefäße an der Leberpforte

Das Ziel der Skelettierung war, alle kollateralen Gefäßversorgungen der Leber - neben der Arteria hepatica und der Vena portae - zuverlässig auszuschalten, um nach Abklemmen der Arteria hepatica und der Pfortader eine vollständige Ischämie zu erzeugen.

Alle die Leber und die Leberkapsel versorgenden Gefäße, sowie die Bandverbindungen der Leber wurden dargestellt und - exclusive der Gefäße im Ligamentum hepatoduodenale - unterbunden, bzw. durchtrennt.

- Darstellung des Ligamentum hepatoduodenale mit Arteria hepatica (bzw. Aa. hepaticae), des Ductus choledochus (und des Ductus hepaticus und des Ductus cysticus), sowie der präparierbaren Äste des Nervus vagus und der Zweige des Nervus sympathicus .
- Durchtrennen der Bandverbindungen (Ligamentum falciforme, Ligamentum coronarium, Ligamentum triangulare dexter und sinister, Ligamentum teres) und Cholezystektomie.
- Darstellen der Pfortader mit der(en) Abzweigung(en) in den rechten lateralen Leberlappen und den Portalästen in die anderen Lebergebiere.

Nach der vollständigen Skelettierung der Leber wurde die Pfortader cranial der Aufzweigung in den Lobus dexter lateralis abgeklemmt (mit Satinskyklemmen). Die Blutzirkulation in den Arteriae hepaticae (mit Ausnahme des Lobus

dexter lateralis) wurde ebenfalls unterbrochen (mit Bulldogs). Durch das Unterbinden der nutritiven wie auch der funktionellen Blutversorgung wurde, mit Ausnahme des Lobus dexter lateralis, eine partielle Leberischämie erzeugt. Die Ischämiezeit in den abgeklemmten Gebieten betrug 120 Minuten. Die Laparotomiewunde wurde während dieser Zeit mit sterilen Tüchern abgedeckt. Ein Heizkissen diente während des Operationsverlaufes zur Aufrechterhaltung der Körpertemperatur.

Die Parameter, die zur Überwachung der narkotisierten Tiere Verwendung fanden, sind unter III.2. aufgeführt.

Nach Ablauf der 120-minütigen Ischämiezeit wurden die Klemmen geöffnet und entfernt.

Noch intra operationem wurden, nach Ablauf der Ischämiezeit, mit einer Biopsienadel Gewebeproben aus dem ischämischen wie auch dem nichtischämischen Lebergewebe entnommen (s.a. Histologische Proben III.5.3.).

III.3.5. Operationsende

Nach der Probenentnahme für die histologische Untersuchung (eine gegebenenfalls nötige Blutstillung an der Entnahmestelle erfolgte mit dem Hämostyptikum Tabotamp^R (Johnson & Johnson GmbH, Hamburg-Norderstedt)) erfolgte der schichtweise Verschuß der Bauchwunde. Der letzte Schritt bestand in der Ausleitung und Fixierung der Katheter (s. III.3.1.), und dem Verschuß der Halswunde.

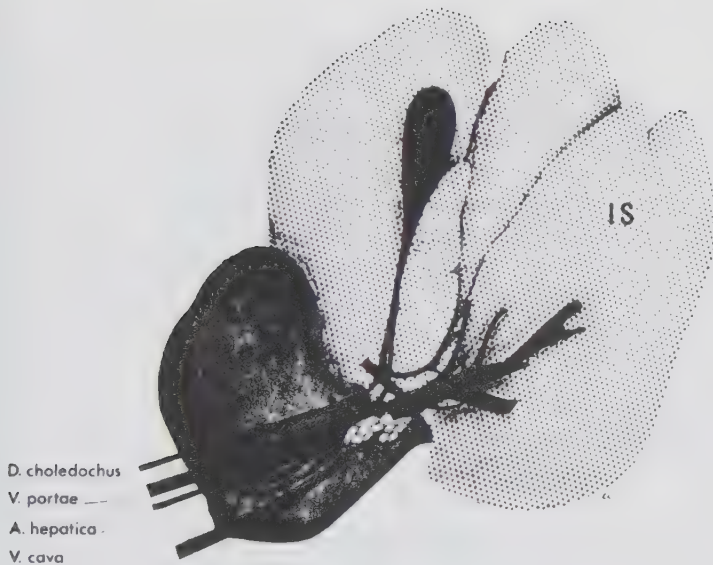


Abb. 5 Schwein. Leber, Ansicht der Facies visceralis.

KO = KONTROLLGEBIET: Lobus dexter lateralis mit Proc. caudatus

IS = ISCHÄMISCHES GEBIET : Lobus sinister lateralis
Lobus sinister medialis
(weiß-schwarz gepunktet) Lobus quadratus
Lobus dexter medialis

Der schwarze Balken markiert die Gefäße und die Stelle, an der, nach Skelettierung der Leber und Cholezystektomie, der Blutfluß in das Organ für 2 Stunden unterbunden wurde.

III.4. Nachsorge

- Operationstag : Die Tiere wurden nach Beendigung der Operation in geräumigen Einzelboxen untergebracht, in denen eine Wärmelampe installiert war. Wasser ad libitum. Etwa 2 Stunden nach Operationsende wurden die Tiere mit 150 ml 5% Traubenzuckerlösung infundiert.
1. und 2. Tag : Die Tiere befanden sich weiter in den
post operationem Einzelboxen mit Futter und Wasser ad libitum.
2. Tag post : Die Tiere wurden mit einer Kurznarkose
operationem (Azaperon 2 mg/kg KG unter Zusatz von Atropin 0.02 mg/kg KG und Etomidate 1.2 mg/kg KG) betäubt. Nach Laparotomie wurden Nadelbiopsieproben aus dem linken und dem rechten Leberlappen für die histologische Untersuchung entnommen. Anschließend wurden die Tiere mit einer Überdosis Pentobarbital (40 ml/Tier) (Narcoren^R, IFFA Merieux GmbH, Laupheim, W.-Germany) getötet.

III.5. Probenentnahme

Die Blutproben für die Ausgangswerte von Blut-, Carnitin- und Aminosäureuntersuchungen wurden intraoperativ vor Ischämiebeginn entnommen.

Im weiteren Beobachtungszeitraum wurden den Tieren zu festgelegten Zeitpunkten Blutproben aus dem arteriellen und dem venösen Katheter entnommen (s. III.5.5.). Zweimal bei jedem Tier, bei Ischämieende und am 2. Tag post operationem, wurden Gewebeproben aus dem geschädigten Leberbereich und aus dem Kontrollgebiet entnommen.

III.5.1. Proben für die Blutuntersuchung

Bei jedem Tier wurden viermal (Entnahmezeiten s. III.5.5.) venöse Blutproben entnommen.

Die in den Proben bestimmten Parameter und die Methode der Auswertung sind unter III.6.1. aufgelistet und beschrieben.

Folgende Mengen Blut wurden zu jedem Entnahmezeitpunkt aus dem venösen Katheter entnommen:

- 20 ml Vollblut (ohne gerinnungshemmende Zusätze)
- 20 ml Citratblut (2 mal (1 ml Na-Citrat + 10 ml Vollblut))
- 5 ml Heparinblut (5 ml Plastikspritzen wurden vor der Blutentnahme einmal mit einer Heparinlösung (Thrombophob^R ad inj., Nordmark-Werke, Hamburg) durchgespült.)

III.5.2. Proben für die Carnitinbestimmung

Zu festgelegten Entnahmezeiten (s. III.5.5.) wurden jeweils eine Blutprobe (5 ml) aus dem arteriellen und eine Blutprobe (5 ml) aus dem venösen Katheter entnommen.

Zur Aufnahme des Blutes dienten 5 ml Plastikspritzen, die zuvor mit einer Heparinlösung einmal durchgespült worden waren (Thrombophob^R ad inj., Nordmark-Werke GmbH, Hamburg).

Die Proben wurden sofort gekühlt (Kältelabor) und in jeweils ein Reagenzglas überführt, dann bei 3000 U/min 10 Minuten lang zentrifugiert (JOUAN E 96, Z.I. de Brais/France).

Von dem gewonnenen Plasma jeder Probe wurden 2 ml in je ein Reagenzglas abpipetiert, in das 2 ml einer 0.9 molaren Perchlorsäure vorgelegt waren.

Die Reagenzgläser wurden anschließend mit Plastikdeckeln verschlossen und bis zur weiteren Verarbeitung bei - 20 ° Celsius tiefgefroren.

III.5.3. Gewebeproben für die histologische Untersuchung

Bei Ischämieende wurden zwei Nadlebiopsien aus dem Lebergewebe der operierten Tiere entnommen (mit Tru^R Cut Biopsy Needles, USA)(Entnahmezeiten s. III.5.5.)

1. Probe: Aus dem ischämischen linken Leberlappen.
2. Probe: Aus dem normal versorgten rechten Leberlappen.
(Kontrollappen)

Die Blutstillung an der Entnahmestelle erfolgte mit dem Hämostyptikum Tabotamp^R (Johnson & Johnson GmbH, Hamburg-Norderstedt).

Zwei weitere Proben wurden den überlebenden Tieren am 2. Tag post operationem in gleicher Weise entnommen.

Jede Gewebeprobe wurde in ein vorgekühltes Gläschen mit 4 % Glutar-Aldehyd-Lösung eingebracht, auf diese Weise fixiert und bis zur Weiterverarbeitung gekühlt aufbewahrt.

III.5.4. Blutproben für die Bestimmung der Aminosäuren

Jeweils zweimal am Operationstag und je einmal am 1. und 2. Tag post operationem wurden jedem Tier 5 ml venöses Blut mit einer heparinisierten (Thombophob^R ad inj., Nordmark-Werke GmbH, Hamburg) Plastikspritze entnommen (Entnahmezeiten s. III.5.5.).

Die Entnahme der Proben für die Ausgangswerte erfolgte, wie die der Proben für Blutuntersuchung und Carnitinbestimmung, intraoperativ nach dem Einlegen der Katheter, unmittelbar vor Ischämiebeginn.

Zeit (min)	0	115	120	150	180	210	390	24 h = 1.Tag p.op.	48 h = 2.Tag p.op.
<u>Spezifizierung der Proben</u>									
Blutuntersuchung	B				B			B	B
Carnitinbestimmungen	HB	HB	HB	HB		HB	HB	HB	HB
Aminosäuren	AS					AS		AS	AS
Histologische Proben			PZ						PZ

B: Blutuntersuchung (s.S.60)
 HB: Blutproben für Carnitinbestimmungen (s.S.60)
 AS: Blutproben für Aminosäurebestimmungen (s.S.62)
 PZ: Punktionszylinder aus Lebergewebe (s.S.61) für histologische Untersuchungen.

III.6. Parameter (Methode der Bestimmungen für Blut-, Carnitin-, Aminosäureproben und Verarbeitung der Lebergewebeproben für die histologische Untersuchung)

III.6.1. Blutuntersuchung und Gerinnungsparameter

- Partielle Thromboplastinzeit PTT : Alle plasmatischen Gerinnungsfaktoren des endogenen Systems werden mit diesem Test erfaßt.
- PTT - Test - Merz + Dade AG (Schweiz)
- Hepato Quick (Thromboplastin-, Prothrombinzeit) : Häufig als Suchtest angewendet. Zeigt einen Mangel der Faktoren I, II, V, VII, X und kann als Kontrolle einer antikoagulatorischen Therapie verwendet werden.
- Gerinnungs-Diagnostica
Boehringer Mannheim
mit Koagulometer nach Schnitger und Gross
- Faktor X : In der Leber synthetisierter, Vit K-abhängiger Gerinnungsfaktor.
- COATEST^R Faktor X
Kabi Diagnostica (Stockholm, Schweden)
mit Photometer bei 405 nm
(Zeiss Spektralphotometer PM 2 D)
- Fibrinogen : Plasmatischer Gerinnungsfaktor. Plasmaprotein, das in der Leber gebildet wird.
- Best. na. Ratnoff-Mency (mit Phenolreagenz)

- Morris-Test (Retention) : Die Retention der Thrombozyten nach standardisiertem Glasperlenkontakt zeigt eine reduzierte Adhäsivität und Aggreabilität der Thrombozyten an.
- Retentionstest für Thrombozyten mit Zentrifuge (TOA Platelet Centrifuge PC 800
TOA Platelet Counter PC 100
(beide: Fa. Colora)
- Thrombinzeit : Dient zur Kontrolle der III. Gerinnungsphase. Erhöhte Werte bei Hypofibrinämie und antikoag. Therapie.
- Gerinnungs-Diagnostica
Boehringer Mannheim
mit Koagulometer nach Schnitger und Gross.
- Hämatokrit : Gibt den prozentualen Anteil der Erythrozytenmasse am Gesamtblut an.
- Glaskapillare (verkittet) mit Vollblut
Hk-Zentrifuge : 5-10 Minuten
8000 U/min
(Verfahren nach Strumia et al.)

Die in den vorliegenden Untersuchungen gemessenen Gerinnungsparameter dienten zur Kontrolle von Synthesestörungen der in der Leber gebildeten Gerinnungsfaktoren (193) sowie zur Überwachung einer beim akuten Leberzerfall häufig auftretenden disseminierten intravasalen Gerinnung (76). (Literatur zu den Kurzbeschreibungen: (62, 193))

- Glutamat-Pyruvat- : Mitochondriales und zytoplasmati-
Tansaminase
GPT sches Enzym. Es wird zur Leberdia-
gnostik verwendet.
- Monotest^R GPT opt.
Boehringer Mannheim
mit Zeiss Spektralphotometer PM 2 D
(bei 340 nm)
- Glutamat-Oxalace- : Die GOT ist nicht organspezifisch.
tat-Transaminase
GOT Als bilokuläres Enzym kommt sie wie
die GPT im Zytoplasma und in den Mi-
tochondrien vor.
- Monotest^R GOT opt.
Boehringer Mannheim
mit Zeiss Spektralphotometer PM 2 D
(bei 340 nm)
- Lactat- : Ein zytoplasmatisches, nicht organ-
Dehydrogenase
LDH spezifisches Enzym. In der Leberdia-
gnostik deuten stark erhöhte Werte
v.a. auf eine nekrotisierende Ver-
laufsform oder eine Vergiftung.
- Monotest^R LDH opt.
Boehringer Mannheim
mit Zeiss Spektralphotometer PM 2 D
(bei 340 nm)

Die gemessenen Enzyme wie auch die Gerinnungsfaktoren soll-
ten Beurteilungskriterien für eine Aussage über den Schä-
digungsgrad des Lebergewebes nach der Ischämie liefern.

III.6.2. Carnitinbestimmung

Die Werte für Carnitin wurden mit der von McGarry und Foster (145) für die radioisotopische Bestimmung von freiem und verestertem Carnitin entwickelten Methode bestimmt.

III.6.3. Aminosäurebestimmung

Die Verarbeitung der Aminosäureproben erfolgte in einem sonochromatographischen Aminosäureanalysator der Fa. Kontron.

(Aminosäureanalysator

" LIQUIMAT" III. Fa.Kontron)

III.6.4. Herstellung der mikroskopischen Präparate für die histologische Untersuchung

Für die licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden die Proben aus dem Lebergewebe (Entnahme s. III.5.3.) in 4% Glutardialdehyd-Lösung (verdünnt mit u.a. Puffer) fixiert, bei pH 7.3 mit einer 0.15 molaren Na-Cakodylat-Pufferlösung (unter Zusatz von 68.4 g reiner Saccharose zu 1000 ml Pufferlösung) gespült, anschließend in 1% Osmium-(VIII)-oxyd-Lösung nachfixiert und kontrastiert. Danach wurden die Proben in der aufsteigenden Acetonreihe entwässert und in Araldit eingebettet (alle chemischen Reagentien von Merck Comp.).

Von den hergestellten Blöcken wurden dann 1 μm dünne Schnitte mit 1% Methylenblau-Lösung und 1% Safranin-Lösung (beides wässrige Lösungen) (modifiziert nach Richardson, V.C.; Jarret, L.; Finke, E.H. ;1960) zur lichtmikroskopischen Beurteilung gefärbt.

Die ultradünnen Schnittpräparate für die elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden mit einem LKB Ultratome 4800 angefertigt und mit 2% Uranylacetat und Bleicitrat kontrastiert (183).

IV. ERGEBNISSE

Die während des 48-stündigen Beobachtungszeitraumes in beiden Gruppen gemessenen Parameter sollen im folgenden nach ihren Konzentrationsänderungen besprochen werden.

Die histologischen Veränderungen werden anhand der untersuchten Lebergewebeproben und den daraus hergestellten licht- und elektronenmikroskopischen Aufnahmen beschrieben.

Die mittlere Überlebenszeit in der Kontrollgruppe betrug 1.4 Tage, in der Therapiegruppe 2.25 Tage (Signifikanzniveau: $p < 0.01$).

Die Überlebensquote nach 2 Tagen betrug in der Kontrollgruppe 9.1 % und in der Therapiegruppe 50 % (Signifikanzniveau: $p < 0.005$).

(Statistische Auswertung mit Mantel-Haenszel Test.)

IV.1. Blutuntersuchungen

Gerinnungsparameter und Enzyme (Abb. 6-11
Tab. 3, 4)

Bei den Gerinnungsuntersuchungen wurden keine deutlichen Unterschiede zwischen der Gruppe I und der Gruppe II festgestellt.

Die ermittelten Gerinnungszeiten zeigen im Durchschnitt eine Verlängerung, die Gerinnungsfaktoren fallen postoperativ ab.

Die partielle Thromboplastinzeit ist postoperativ deutlich verlängert, sie liegt auch nach 48 Stunden noch über dem Ausgangswert, obwohl die Werte in beiden Gruppen am 1. und 2. Tag eine deutliche Tendenz zur Normalisierung erkennen lassen. Der Quick Test zeigte während des ganzen postoperativen Beobachtungszeitraumes leicht erniedrigte Werte in beiden Gruppen. In der Therapiegruppe konnte man aber am 2. Tag eine deutlichere Normalisierung als in der Kontrollgruppe feststellen.

Der Faktor X fällt nach Ischämieende in beiden Gruppen deutlich ab, die Fibrinogenwerte nur geringgradig. Beide steigen dann am 1. Tag wieder an, wobei Fibrinogen dabei den Ausgangswert deutlich überschreitet. Am 2.Tag liegt auch der Faktor X-Wert, ebenso wie der von Fibrinogen, über dem Anfangswert. Dies gilt für beide Gruppen gleichermaßen.

Andere erfaßte Parameter wie Thrombinkoagulase, Retention und Hämatokrit, lassen im gesamten Beobachtungszeitraum nur unbedeutende Abweichungen erkennen.

Die ermittelten Enzymwerte lassen alle, einen in beiden Gruppen vergleichbaren postischämischen Anstieg erkennen. Alle, GOT, GPT und LDH, sind am 2.Tag wieder auf die Ausgangswerte abgesunken.

Zeichenerklärung für die Abbildungen

Gruppe I

Gruppe II

+-

+-

!!

!!

!!

= doppelte Standardabweichung =

!!

!!

!!

+-

+-

* = Medianwert (≠ Mittelwert)

N = Anzahl der untersuchten Proben.

!

!

!

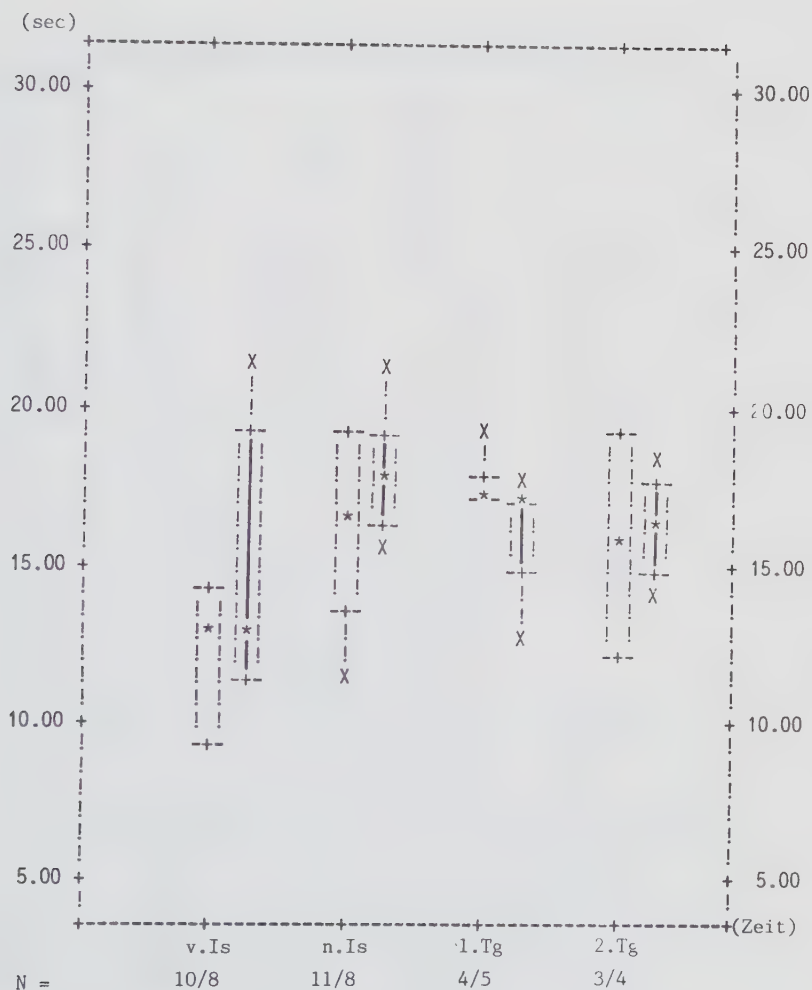
X = einzelner Wert außerhalb der Standardabweichung.

v.Is = Ausgangswert vor Ischämiebeginn

n.Is = Wert nach Ischämieende

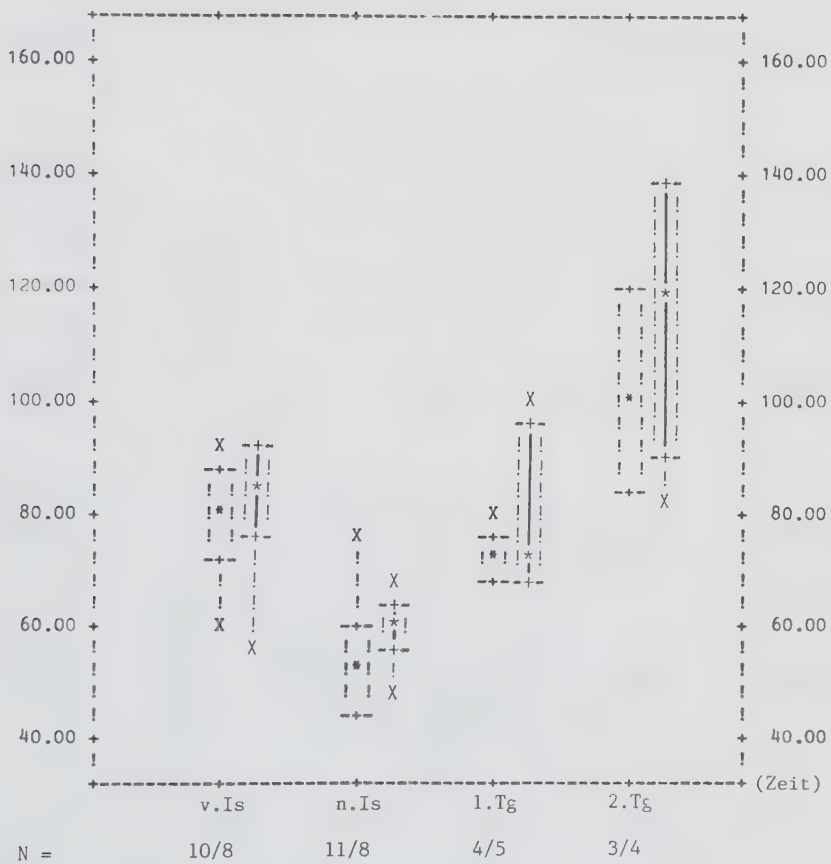
1.Tg = 1.Tag post operationem, entspr.
24 Stunden nach Ischämieende

2.Tg = 2.Tag post operationem, entspr.
48 Stunden nach Ischämieende



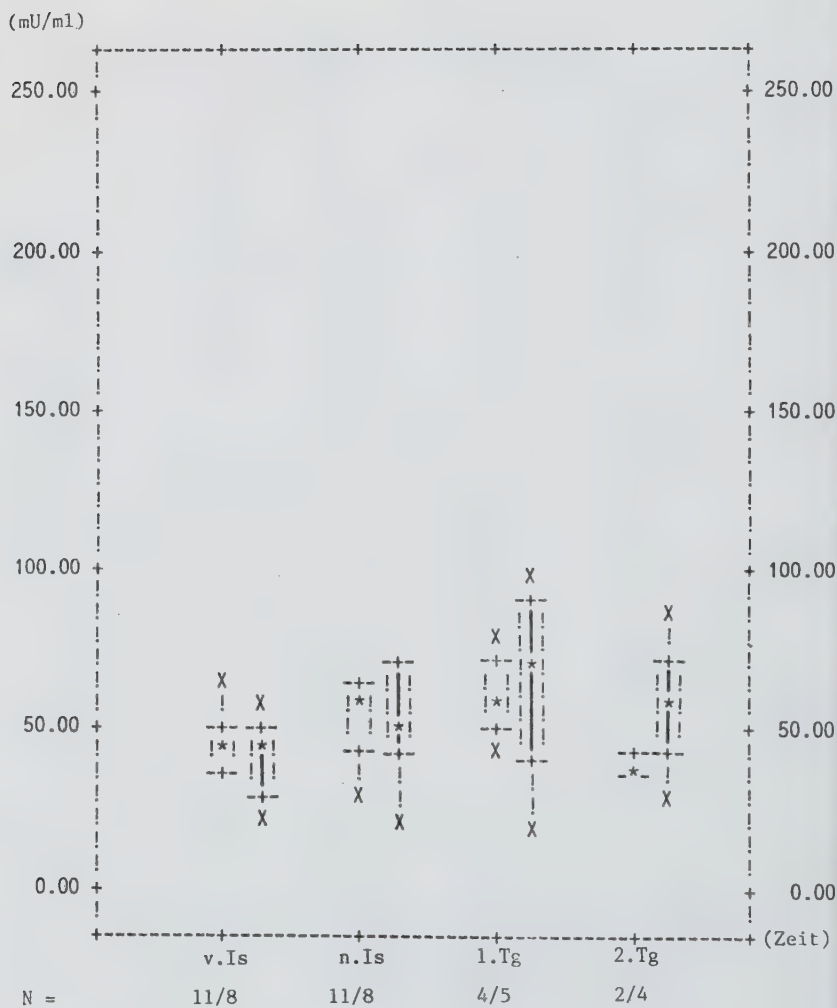
PARTIELLE THROMBOPLASTINZEIT Gruppe I / Gruppe II

Abb. 6



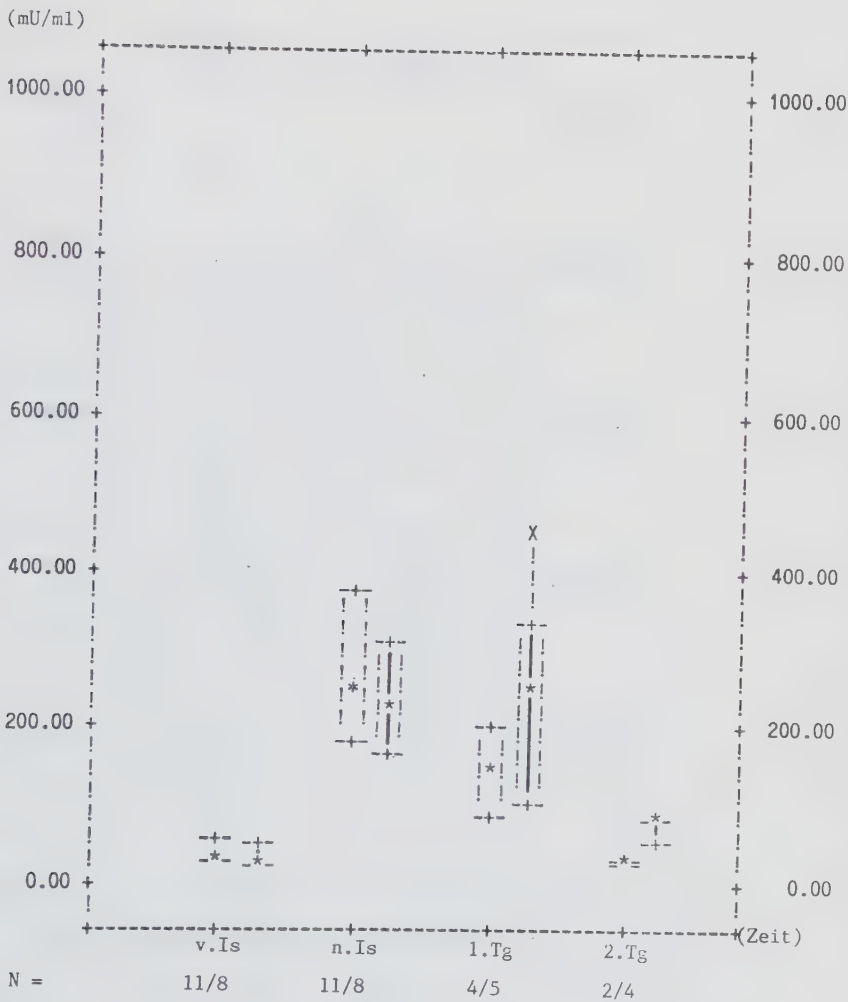
FAKTOR X Gruppe I / Gruppe II

Abb. 8

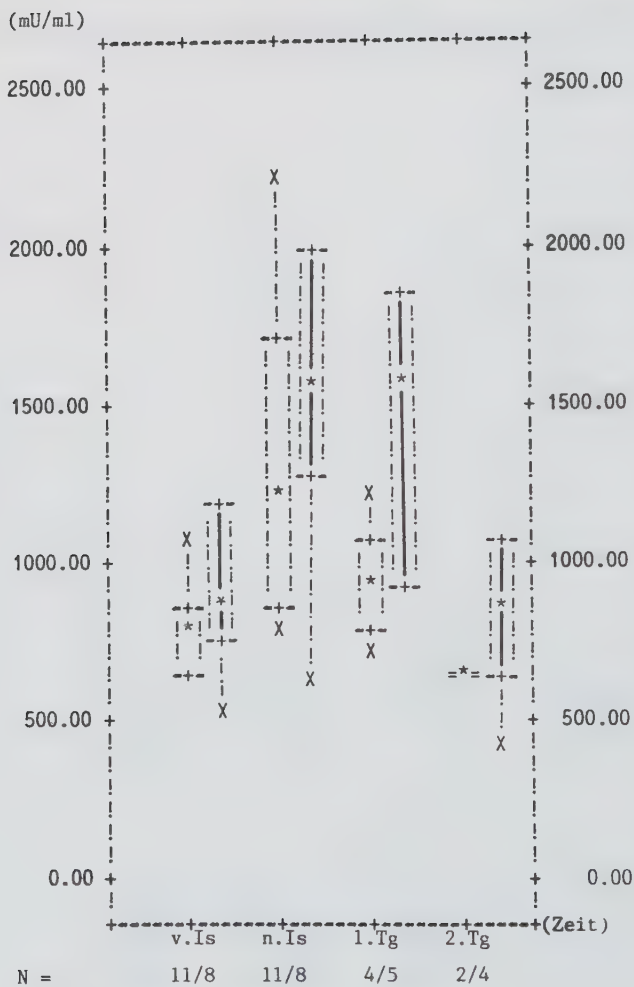


GLUTAMAT-PYRUVAT-TRANSAMINASE (GPT) Gruppe I / Gruppe II

Abb. 9



GLUTAMAT-OXALAT-TRANSAMINASE (GOT) Gruppe I / Gruppe II



LACTAT-DEHYDROGENASE (LDH) Gruppe I / Gruppe II

Abb. 11

Zeit	Mittel- wert ($\bar{x}$)	Standard- abweichung (s)		Bereich (range)		Tier- zahl (n)
		I	II	I	II	
	</					

Tab. 3

Blutuntersuchung.

Parameter, die nicht in einer Graphik dargestellt sind.

Zeit	Mittel- wert ($\bar{x}$)	Standard- abweichung (s)		Bereich (range)	Tier- zahl (n)		Fibrinogen (mg/100 ml)	Retention (%)
		I	II		I	II		
v.Is.	490,0	560,0	115,9	90,0	380,0 - 740,0	410,0 - 640,0	8	7
n.Is.	470,0	485,0	56,3	75,5	390,0 - 560,0	320,0 - 540,0	10	7
1.Tg.	670,0	700,0	121,1	99,4	560,0 - 820,0	600,0 - 840,0	4	5
2.Tg.	680,0	730,0	100,7	118,7	600,0 - 800,0	670,0 - 940,0	3	4
v.Is.	17,0	13,5	11,4	10,0	2,0 - 35,0	6,0 - 30,0	9	6
n.Is.	10,0	9,5	16,5	11,2	4,0 - 45,0	4,0 - 34,0	9	6
1.Tg.	25,0	7,0	19,8	3,5	11,0 - 39,0	3,0 - 10,0	2	3
2.Tg.	20,0	23,0	--,-	11,0	20,0	11,0 - 33,0	1	3

Tab. 4

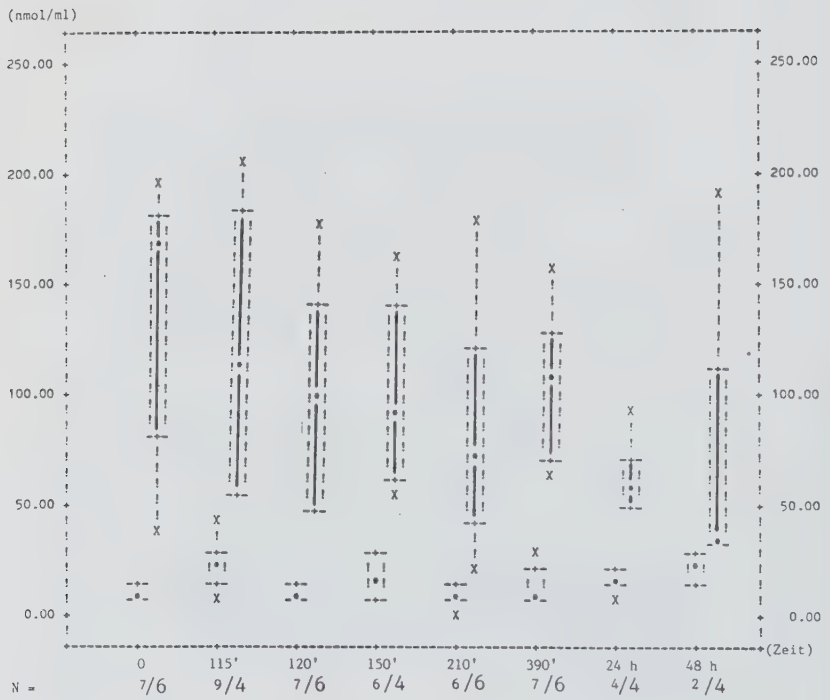
Blutuntersuchung.

Parameter, die nicht in einer Graphik dargestellt sind.

IV.2. Carnitinbestimmungen (Abb. 12-17)

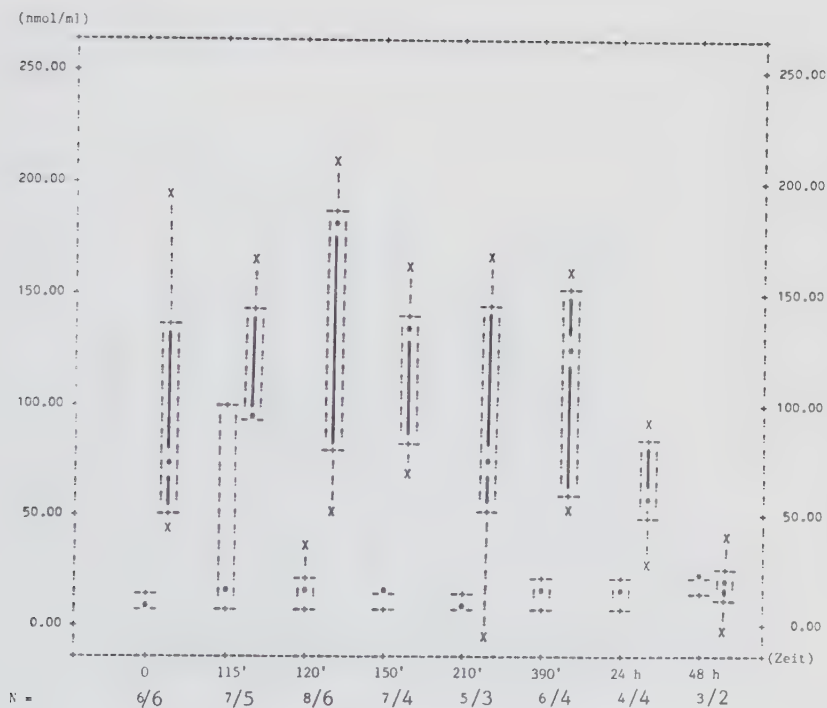
Die Werte von Carnitin (Gesamtcarnitin, freies Carnitin und verestertes Carnitin) zeigten in der Kontrollgruppe bei niedrigen Ausgangswerten keine charakteristischen Veränderungen. In der Therapiegruppe fielen die initial nach Carnitingabe deutlich erhöhten Werte von Gesamtcarnitin und Acylcarnitin bereits während der Ischämiezeit stark ab. Das freie Carnitin blieb dagegen auf einem nahezu gleichbleibenden erhöhten Niveau.

Bei den posthepatisch abgenommenen Carnitinwerten zeigte sich unmittelbar nach Ende der Ischämiezeit ein deutlicher Anstieg des Gesamtcarnitins und des kurzkettigen Carnitins, der in beiden Fällen bereits nach einer halben Stunde wieder auf das Ausgangsniveau zurückfiel. Das freie Carnitin zeigte in der Therapiegruppe unmittelbar postischämisch einen kurzzeitigen Abfall und fiel dann am 1. und 2. Tag post operationem weiter deutlich ab.



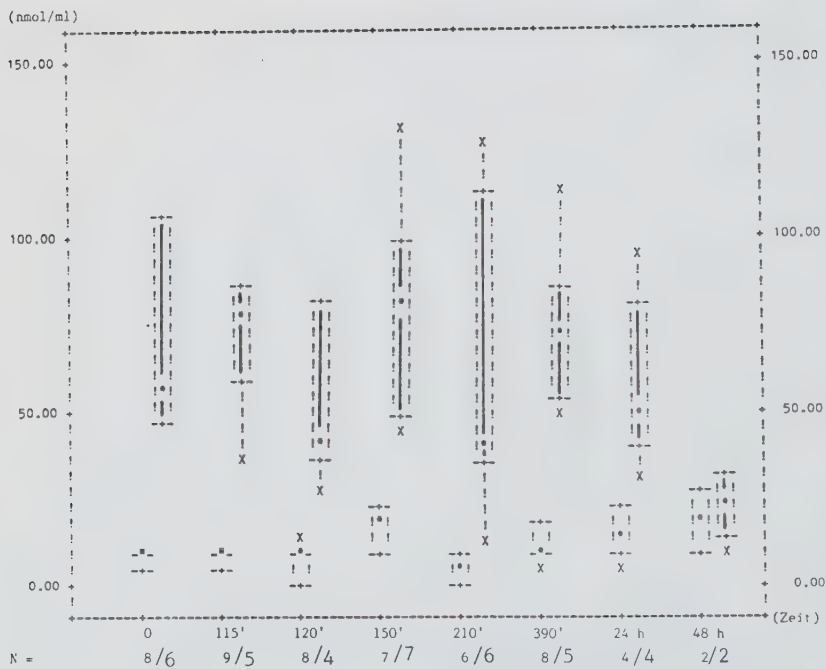
GESAMTCARNITIN arteriell Gruppe I / Gruppe II

Abb. 12



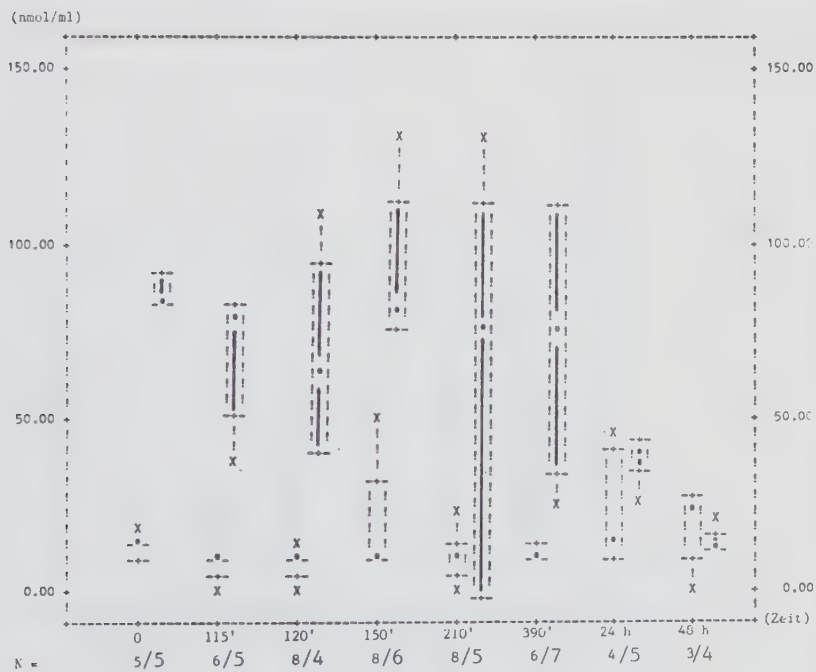
GESAMTCARNITIN venös Gruppe I / Gruppe II

Abb. 13



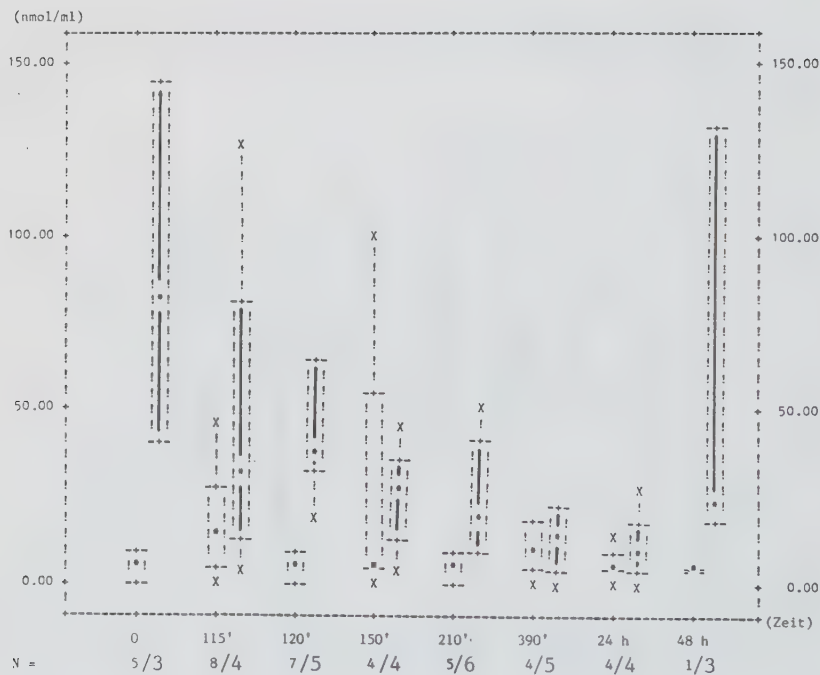
FREIES CARNITIN arteriell Gruppe I / Gruppe II

Abb. 14



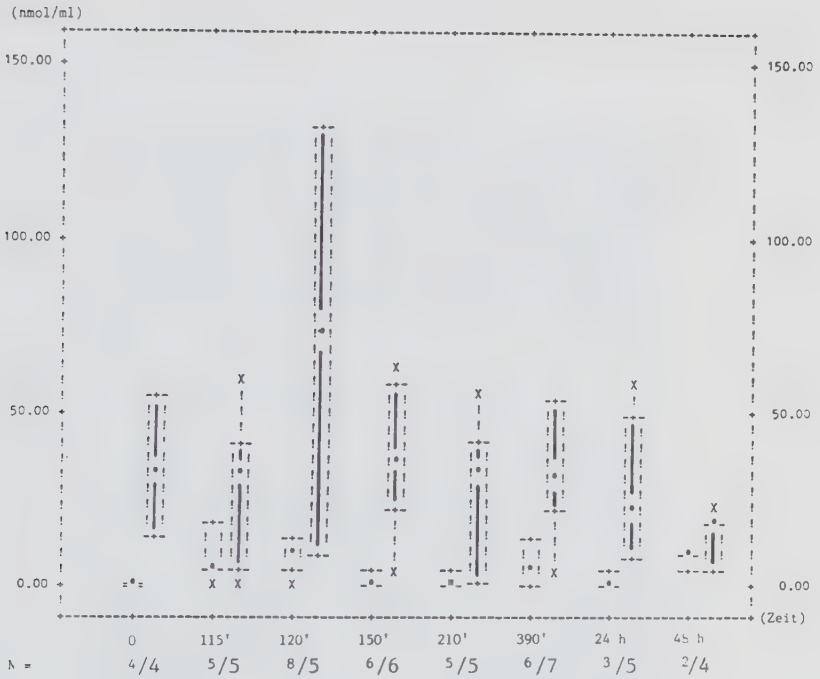
FREIES CARNITIN venös Gruppe I / Gruppe II

Abb. 15



KURZKETTIGES CARNITIN arteriell Gruppe I / Gruppe II

Abb. 16



KURZKETTIGES CARNITIN venös Gruppe I / Gruppe II

Abb. 17

III.

3. Histologie

Die an den Leberproben durchgeführten histologischen Untersuchungen (licht- und elektronenmikroskopisch) und die dabei gefundenen Veränderungen sollen stellvertretend anhand von je einem Beispiel aus jeder Gruppe, bei denen allgemein auftretende Veränderungen beobachtet werden können, beschrieben werden.

3.1. Gruppe I - ohne Carnitin (Tier Nr.112)

Lichtmikroskopische Untersuchungen

Die bei Ischämieende entnommenen Proben zeigen im ischämischen linken Leberlappen ein Zellödem in Form einer 'trüben Schwellung' und eine Ansammlung von Fetttropfchen im Zytoplasma der Leberzellen.

Im rechten Kontrollappen waren stark blutgefüllte Lebersinusoiden auffällig. Auch hier war ein Zellödem feststellbar.

48 Stunden nach Ischämieende konnte man sowohl im linken Leberlappen als auch im rechten Kontrollappen eine starke Ansammlung von Lipoidtropfen erkennen. Das vereinzelte Zusammenfließen der Lipoidtropfen miteinander, durch die Auflösung von Membranen, konnte

im ischämischen und im nichtischämischen Lebergewebe beobachtet werden.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen

- Linker Leberlappen bei Ischämieende (Abb. 18)

Die Mitochondrien und das endoplasmatische Retikulum sind noch vorhanden. Die Mitochondrien zeigen eine Schwellung, die Zisternen des endoplasmatischen Retikulums sind erweitert.

Zellkern und Nucleolus erscheinen in den untersuchten Feldern unverändert.

Das Hyaloplasma ist teilweise entmischt.

Die Lebersinusoide sind kollabiert und die Zentralvenen enthalten Zelldetritus.

Es sind keine Glykogeneinlagerungen feststellbar.

- 48 Stunden nach Ischämieende (Abb. 19)

Viele Leberzellen sind degenerativ entartet. Man erkennt zytoplasmafreie Bezirke und die starke Einlagerung von Lipidtropfen. Einzelne, wenige nekrotische Bezirke sind diagnostizierbar.

An den Mitochondrien erkennt man Quellung und degenerative Veränderungen.

Im rauen endoplasmatischen Retikulum sind stark erweiterte Zisternen sichtbar.

- Rechter Kontrollappen bei Ischämieende (Abb. 20)

Nur geringe, lokal beschränkte, degenerative Veränderungen (geringgradige Entmischung des Hyaloplasmas, geringe Einlagerung von Fetttropfen.). In den Zellen sind keine Glykogeneinlagerungen feststellbar.

Die Lebersinusoiden sind stark erweitert und gestaut, im Lumen befindet sich eine große Anzahl von Erythrozyten.

Die Disse'schen Räume sind stellenweise geschädigt. Mikrovilli sind teilweise nicht mehr erkennbar und es finden sich deutlich geschädigte Endothelzellen.

- 48 Stunden nach Ischämieende (Abb. 21)

Die Mitochondrien enthalten deutliche Leisten, eine dichte Matrix und granuläre Einschlüsse.

Das rauhe endoplasmatische Retikulum zeigte erweiterte Zisternen. Es sind einzelne Lysosomen im Zytoplasma zu erkennen.

Im Zytoplasma der Leberzellen finden sich Lipidtropfen.

3.2. Gruppe II - mit Carnitin (Tier Nr.161)

Lichtmikroskopische Untersuchungen (Abb. 22,24,26,28)

Auch hier zeigen sich in den lichtmikroskopischen Präparaten, sowohl nach 2 als auch nach 48 Stunden, Lipoidtropfenansammlungen in den Leberzellen und eine geringgradige "trübe Schwellung" (geschwollene Mitochondrien). Diese Veränderungen sind im rechten Kontrollappen geringer ausgeprägt.

Auch in den Präparaten dieser Gruppe fallen die bei Ischämieende stark blutgefüllten Lebersinusoiden im rechten Kontrollappen auf.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen

- Linker Leberlappen bei Ischämieende (Abb. 23)

Man kann eine Schwellung der Mitochondrien mit einer weitgehenden Auflösung der Cristae erkennen. Die Zisternen des endoplasmatischen Retikulums sind erweitert.

Die Lebersinusoiden sind kollabiert, teilweise auch erweitert.

Das Hyaloplasma zeigt keine Entmischung.

- 48 Stunden nach Ischämieende (Abb. 25)

Die Leberzellen zeigen starke Degenerationserscheinungen.

nungen und die Einlagerung von Fettvakuolen. Die Membranen der Fetttropfen sind zum Teil zusammenfließend (fettige Degeneration).

Einzelne Mitochondrien sind gequollen und die Mitochondrienmembranen sind teilweise geschädigt.

Die Mikrovilli an den Zellgrenzen erscheinen unverändert.

- Rechter Kontrollappen bei Ischämieende (Abb. 27)

Im rechten Kontrollappen enthalten stark gestaute Sinusoide eine große Anzahl von Erythrozyten.

Die Mikrovilli an den Zellgrenzen sind erhalten.

Einzelne geschwollene Mitochondrien sind erkennbar.

- 48 Stunden nach Ischämieende (Abb. 29)

Man erkennt Lipidtropfen in den Leberzellen, deren Membranen vereinzelt zusammenfließen (reversible Fettinfiltration und fettige Degeneration).

Die Lebersinusoide sind nicht mehr gestaut.

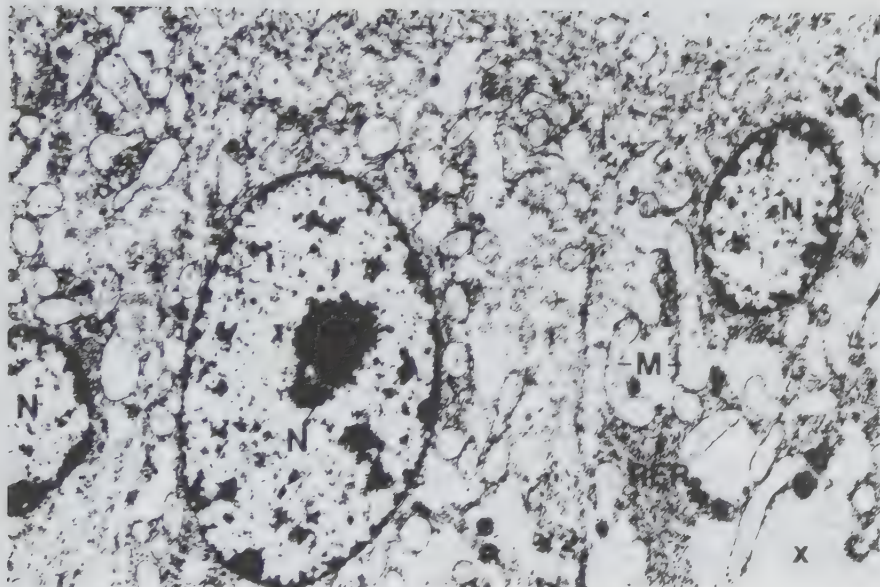


Abb. 18

Ausschnitt aus einer Leberparenchymzelle (EM-Aufnahme/
x 7500)
Tier 112 (1) (Kontrollgruppe, ohne Carnitinapplikation)
Linker, ischämischer Leberlappen, nach 2-stündiger Is-
chämie.

N = Nukleus , M = Mitochondrium, RER = rauhes endoplas-
matisches Retikulum. Das Zytoplasma erscheint ent-
misch. Mehr oder weniger große Areale der Zelle sind
frei von Organellen (=X).

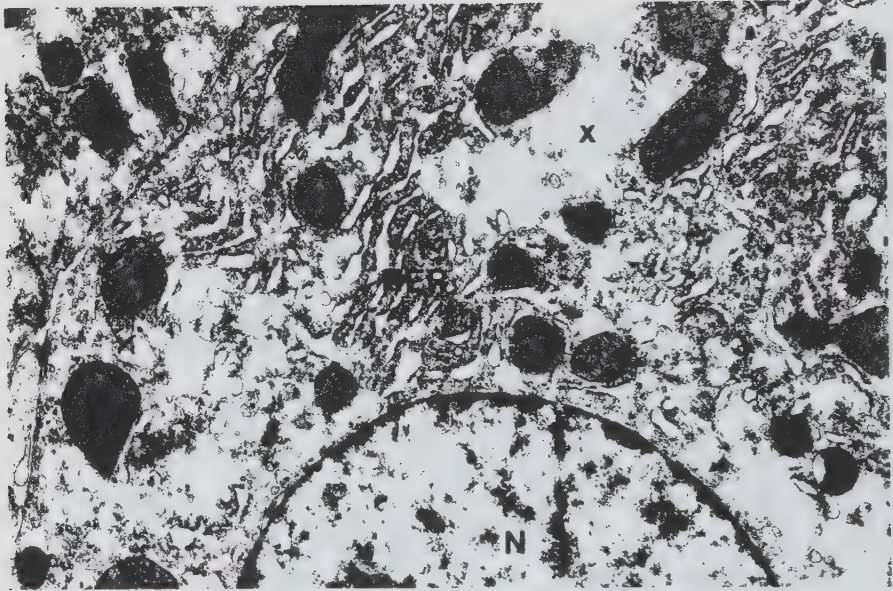


Abb. 19

Ausschnitt aus einer Leberparenchymzelle (EM-Aufnahme/
x 12000)
Tier 112 (3) (Kontrollgruppe, ohne Carnitinapplikation)
Linker (ischämischer) Leberlappen, 48 h nach 2-stündi-
ger Ischämie.
M = Mitochondrium mit verdichteter Matrix und fast ohne
Leisten, RER = rauhes endoplasmatisches Reticulum mit
erweiterten Zysternen, X = organellenfreie Areale der
Leberzelle.

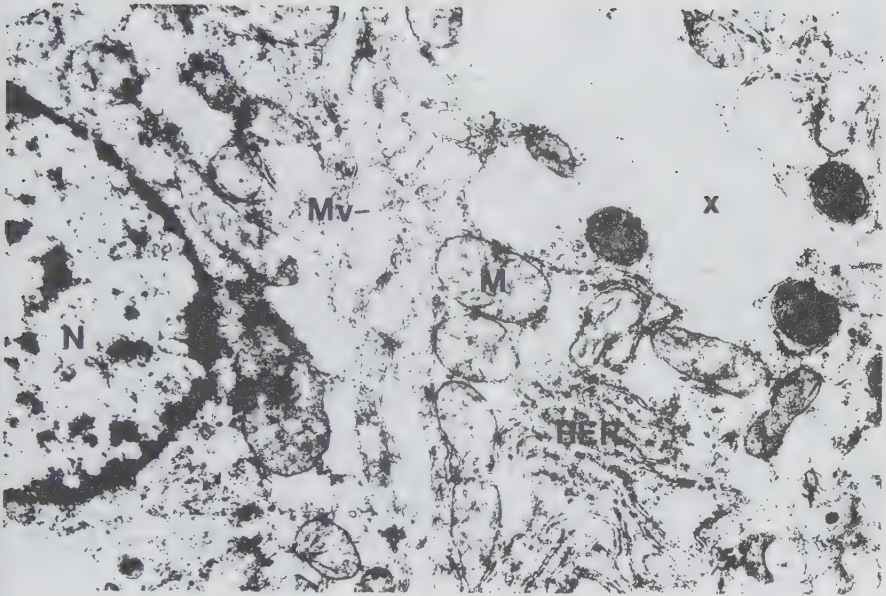


Abb. 20

Ausschnitt aus einer Leberparenchymzelle (EM-Aufnahme/
x 12000)
Tier 112 (2) (Kontrollgruppe, ohne Carnitinapplikation)
Rechter Kontrollappen, nach 2-stündiger Ischämie des
linken Leberlappens.
N = Nukleus , M = Mitochondrium mit Leisten, RER = rau-
hes endoplasmatisches Retikulum, Mv = Mikrovilli am
Plasmalemm der Leberzelle, X = organellenfreies Areal.

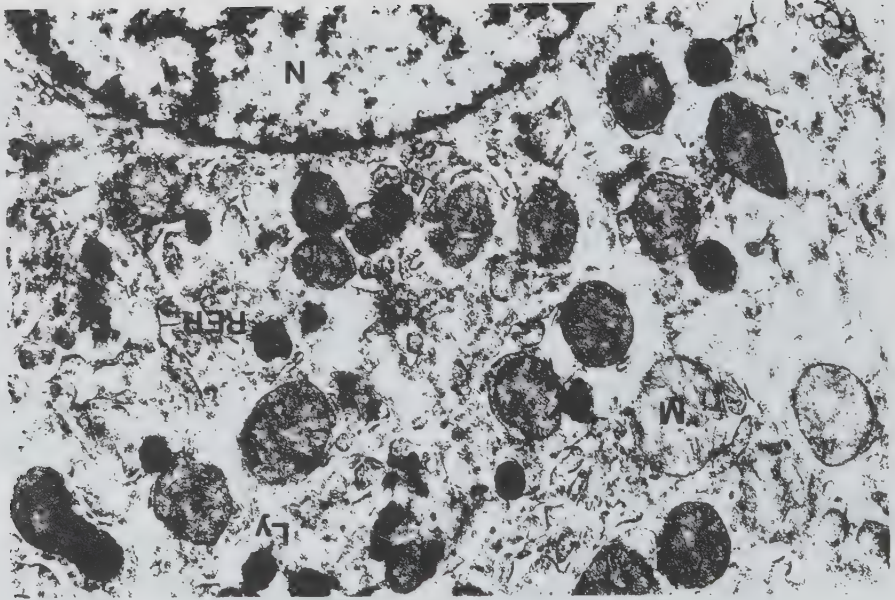


Abb. 21

Ausschnitt aus einer Leberparenchymzelle (EM-Aufnahme/
x 12000)

Tier 112 (4) (Kontrollgruppe, ohne Carnitinapplikation)
Rechter Kontrollappen, 48 h nach 2-stündiger Ischämie
des linken Leberlappens.

N = Nukleus, , M = Mitochondrium mit Leisten, dichter
Matrix und granulären Einschlüssen, RER = rauhes endo-
plasmatisches Retikulum mit leicht erweiterten Zyster-
nen, Ly = Lysosomen.

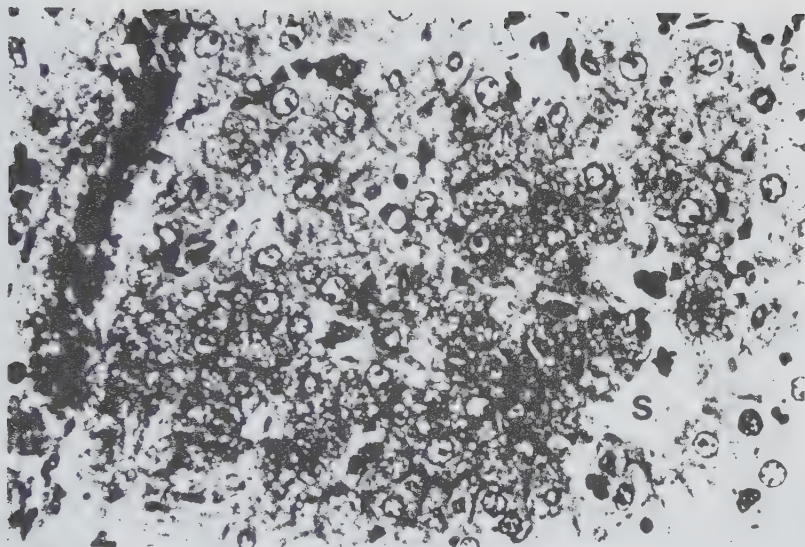


Abb. 22

Leberparenchym (Lichtmikr. Aufnahme/ x 525; HE-Färbung)
Tier 161 (1) (Therapiegruppe, präischämische Carnitin-
applikation.)

Linker, ischämischer Leberlappen, nach 2-stündiger Is-
chämie.

M = geschwollenes Mitochondrium, S = erweiterte Sinuska-
pillare.
("trübe Schwellung")

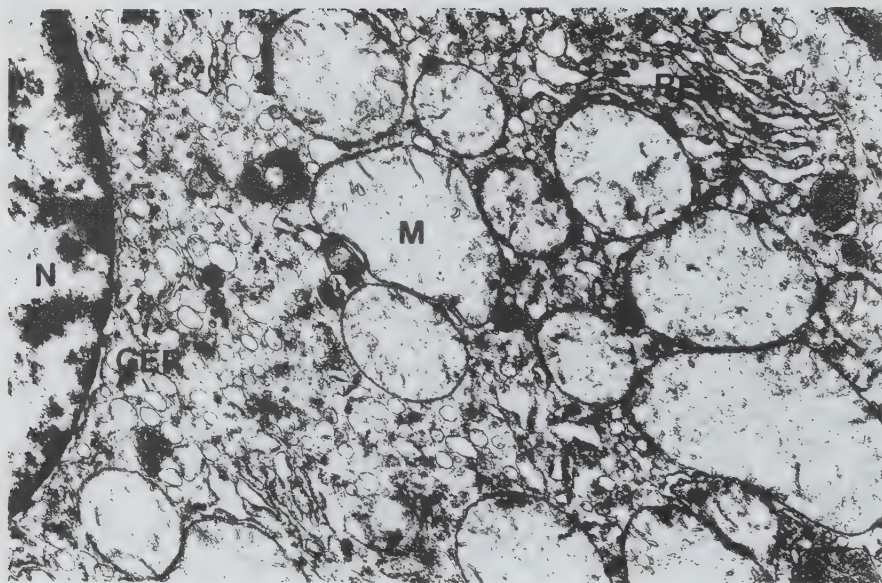


Abb. 23

Ausschnitt aus einer Leberparenchymzelle (EM-Aufnahme/
x 15200)
Tier 161 (1) (Therapiegruppe, präischämische Carnitin-
applikation)
Linker, ischämischer Leberlappen, nach 2-stündiger Is-
chämie.
N = Nukleus, GER = glattes endoplasmatisches Retiku-
lum, RER = rauhes ER, M = geschwollene Mitochondrien
(trübe Schwellung).

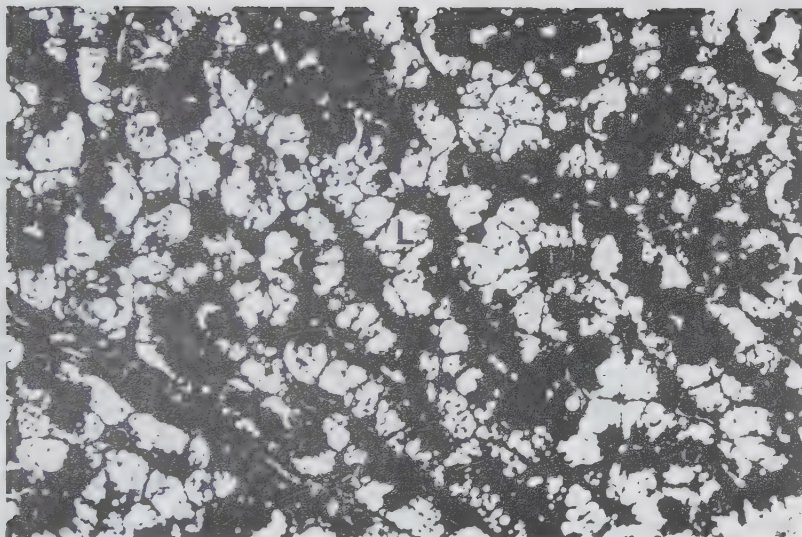


Abb. 24

Leberparenchym (Lichtmikr. Aufnahme/ x 525, HE-Färbung)
Tier 161 (3) (Therapiegruppe, präischämische Carnitin-
applikation)
linker (ischämischer) Leberlappen, 48 h nach 2-stündiger
Ischämie.
L = Lipoidtropfenansammlung in den Leberzellen, fettige
Degeneration.

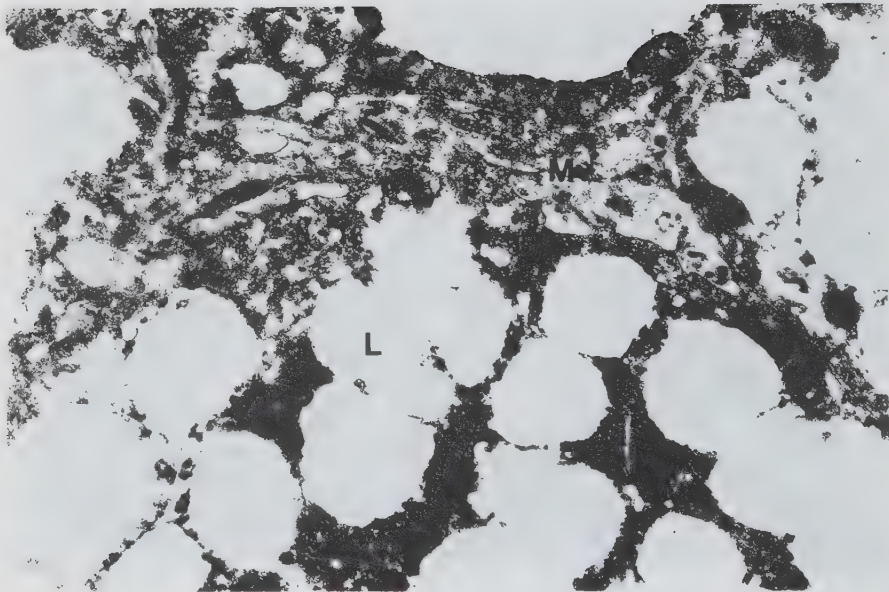


Abb. 25

Ausschnitt aus einer Leberparenchymzelle (EM-Aufnahme/
x 12000)
Tier 161 (3) (Therapiegruppe, präischämische Carnitin-
applikation)
Linker (ischämischer) Leberlappen, 48 h nach 2-stündi-
ger Ischämie.
L = Lipoidtropfen, z.T. zusammenfließend, Membranen
zerstört (fettige Degeneration); Mv = Mikrovilli an der
Zellgrenze.

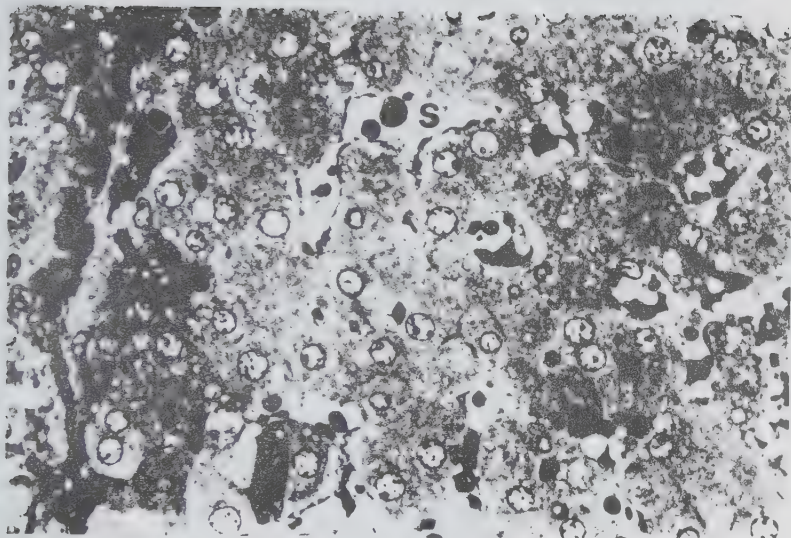


Abb. 26

Leberparenchym (Lichtmikr. Aufnahme/ x 525, HE-Färbung)
Tier 161 (2) (Therapiegruppe, präischämische Carnitin-
applikation)
Rechter Kontrollappen, nach 2-stündiger Ischämie des
linken Leberlappens.
S = blutgefüllte Lebersinusoiden, leichte Andeutung einer
"trüben Schwellung" (einzelne geschwollene Mitochondrien).

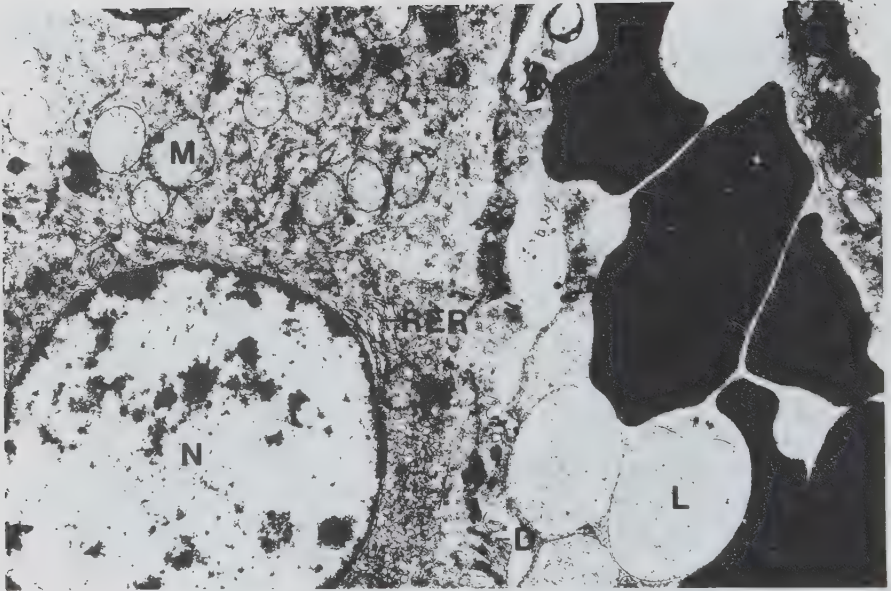


Abb. 27

Ausschnitt aus einer Leberzelle an einer Sinuskapillare
(EM-Aufnahme/ x 8000)

Tier 161 (2) (Therapiegruppe, präischämische Carnitin-
applikation)

Rechter Kontrollappen, nach 2-stündigen Ischämie des
linken Leberlappens.

N = Kern, M = Mitochondrium, RER = rauhes endoplasmatisches Retikulum, D = Disse'scher Raum mit Mikrovilli der Leberzellen, L = Lipidtropfen und E = Erythrozyt im Lebersinusoid.

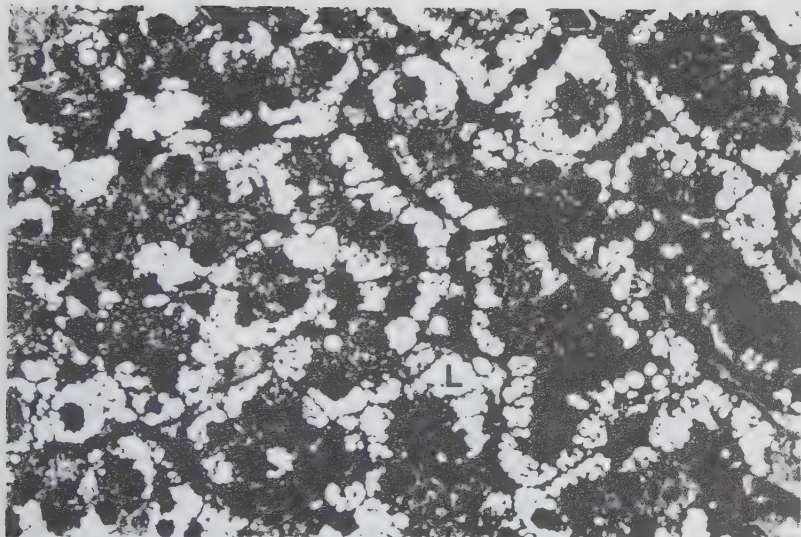


Abb. 28

Leberparenchym (Lichtmikr. Aufnahme/ x 525, HE-Färbung)
Tier 161 (4) (Therapiegruppe, präischämische Carnitin-
applikation)
Rechter Kontrollappen, 48 h nach 2-stündiger Ischämie
des linken Leberlappens.
S = Lebersinusoid, L = Lipidtropfen in der Leberzelle
(reversible Fettinfiltration).

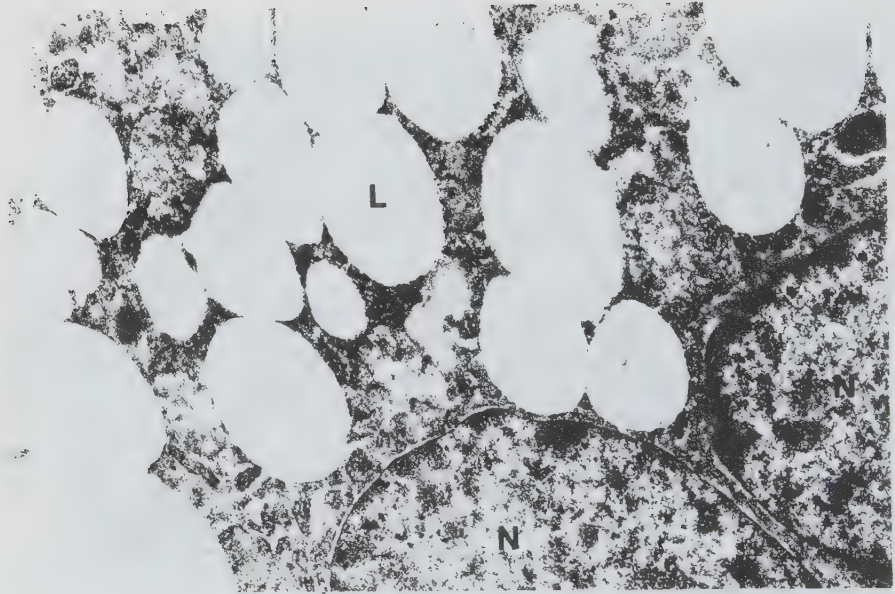


Abb. 29

Ausschnitt aus einer Leberparenchymzelle (EM-Aufnahme/
x 12000)

Tier 161 (4) (Therapiegruppe, präischämische Carnitin-
applikation)

Rechter Kontrollappen, 48 h nach 2-stündiger Ischämie
des linken Leberlappens.

N = Nukleus, L = Lipoidtropfen im Zytoplasma der Leber-
zelle, z.T. zusammenfließend, Membranen zerstört.

III.

4. Aminosäuren

(Tab. 5,6
Abb. 30-38)

In beiden Gruppen wurden an einzelnen Tieren Aminosäurebestimmungen im Blutplasma vorgenommen. In Gruppe I (N=11) konnten 8 Tiere ausgewertet werden, in Gruppe II (N=8) 6 Tiere. Die Blutproben für die Ausgangswerte wurden intraoperativ, vor Ischämiebeginn entnommen.

Bei den verzweigtkettigen Aminosäuren ergeben sich deutliche Konzentrationsschwankungen, die jeweils in beiden Gruppen in gleicher Weise beobachtet werden können. 90 Minuten nach Ischämieende zeigen Valin, Leucin und Isoleucin einen signifikanten Abfall, um am ersten Tag post operationem deutlich über den Ausgangswert anzusteigen. Die Konzentrationen nach 48 Stunden entsprechen wieder den Anfangswerten. Einige Aminosäuren, wie z.B. Serin und Threonin, zeigen während des ganzen Beobachtungszeitraumes keine nennenswerten Veränderungen. Dies gilt für die Gruppe I und die Gruppe II.

Ähnlich verhalten sich auch Methionin, Tyrosin und Histidin. Bei Methionin zeigt sich jedoch am ersten Tag nach der Ischämie in der Therapiegruppe eine kurzzeitige Verdopplung der Werte. Diesen sehr deutlichen Anstieg kann man zur selben Zeit auch bei Tyrosin in der Gruppe II beobachten.

Phenylalanin stieg am ersten Tag in beiden Gruppen stark an und lag auch am zweiten Tag post operationem noch deutlich über den Ausgangswerten.

Die Werte von Glutamin und Glycin fielen bereits 90 Minuten nach Ischämieende in beiden Gruppen signifikant ab und blieben während des restlichen Beobachtungszeitraumes auf einem tiefen Niveau.

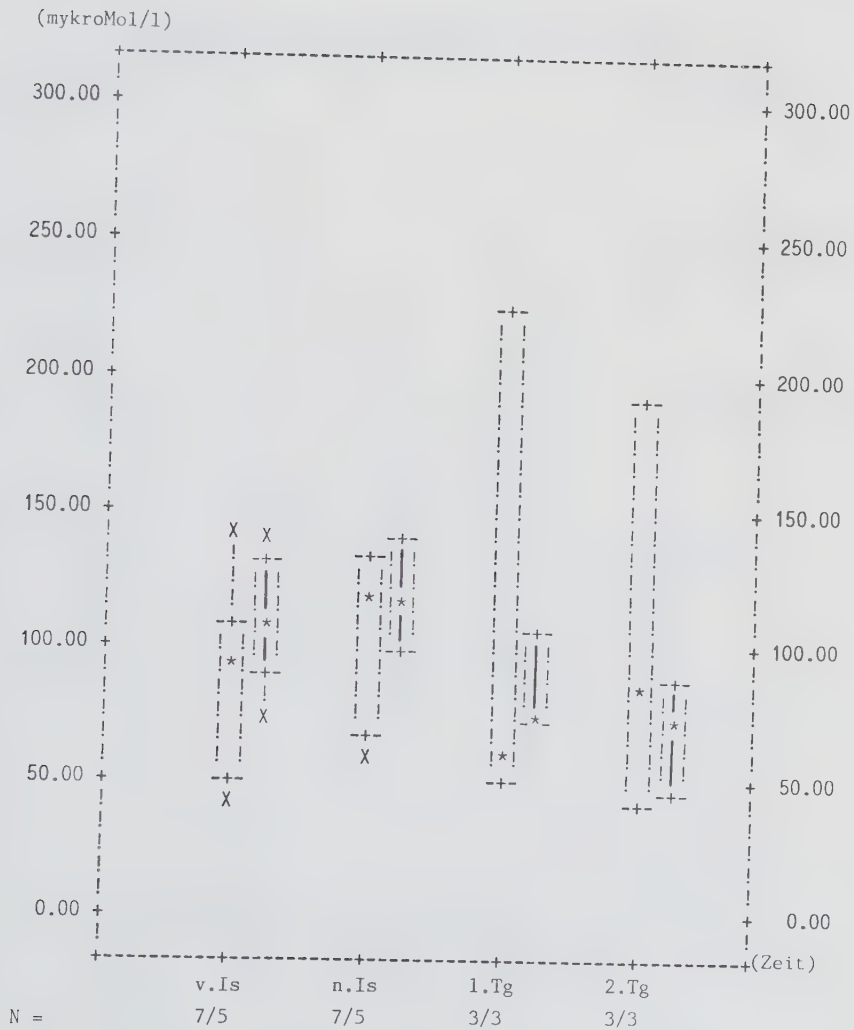
Ammoniak lag am ersten und zweiten Tag geringgradig unter dem Ausgangswert.

Harnstoff zeigt 90 Minuten nach Ischämieende einen leichten Anstieg in beiden Gruppen. Nach 24 Stunden liegen die Werte der zweiten Gruppe signifikant über denen der Kontrollgruppe, sie erreichen etwa das 3-fache des Ausgangswertes. Nach 48 Stunden liegen die Konzentrationen immer noch um das Doppelte über denen der Gruppe I, deren Werte sich wieder im Ausgangsbereich bewegen.

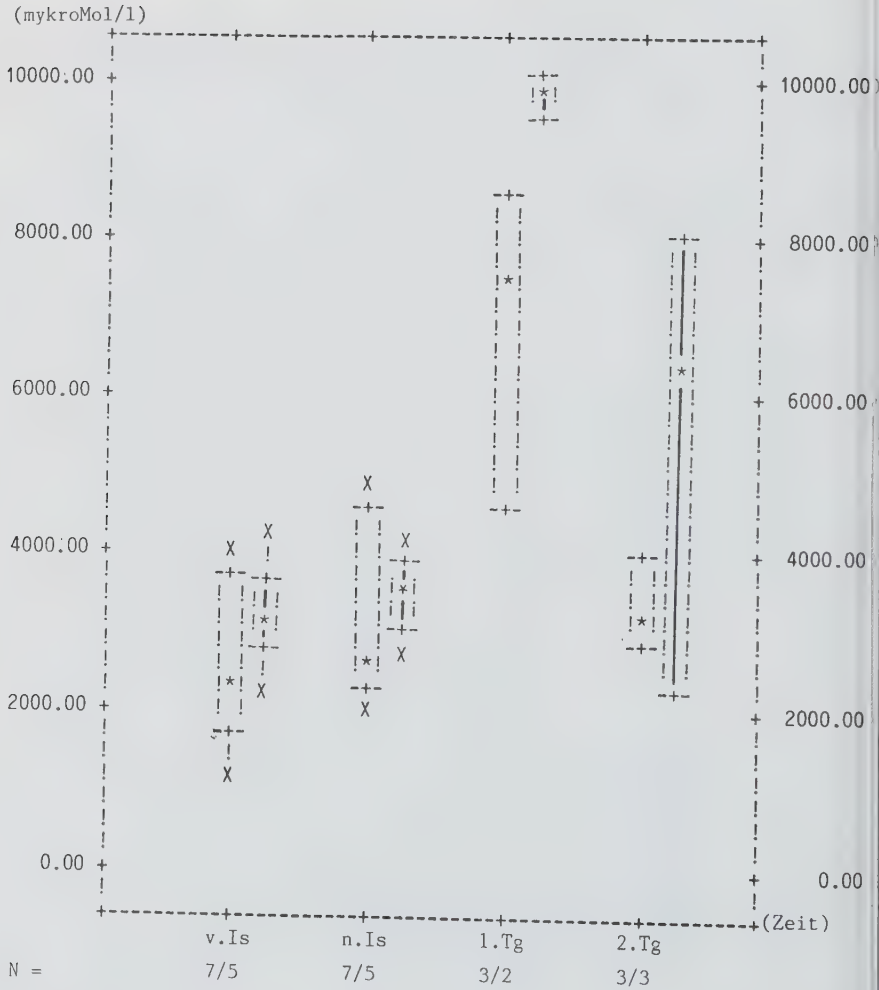
Der Quotient der neutralen Aminosäuren

$$\frac{\text{Valin} + \text{Leucin} + \text{Isoleucin}}{\text{Phenylalanin} + \text{Tyrosin}}$$

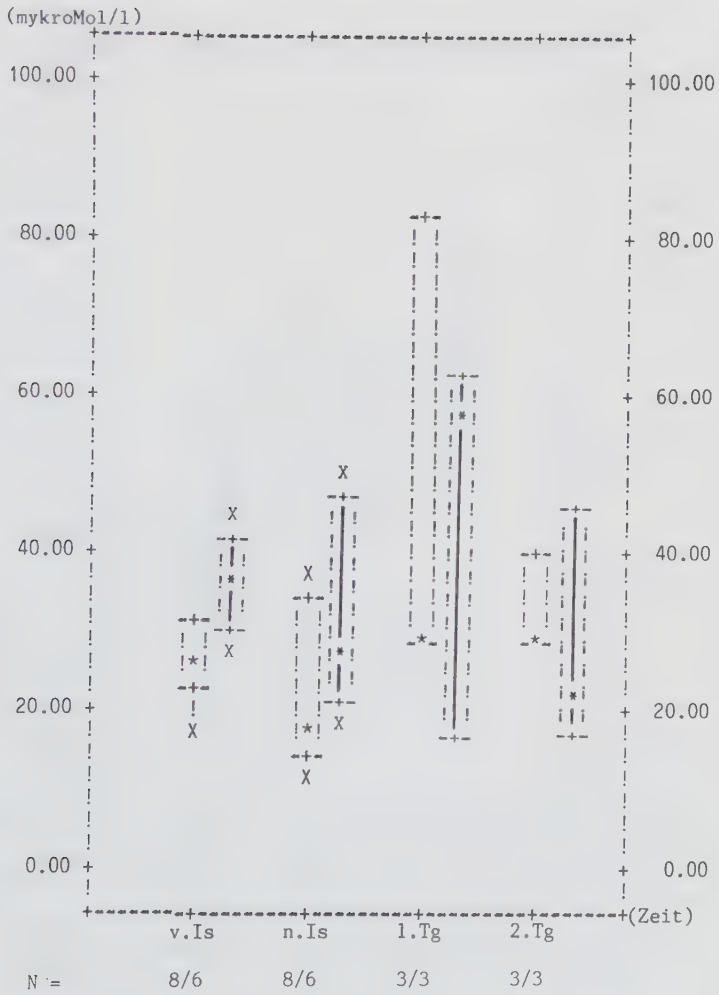
- nach Fischer et al. (75) ein Maß der hepatischen Encephalopathie - nahm in beiden Versuchsgruppen bereits nach 90 Minuten signifikant ab, und erreichte nach 24 Stunden den tiefsten Stand. Eine deutliche Normalisierung in Richtung des Ausgangswertes konnte am 2. Tag nur bei der Therapiegruppe beobachtet werden.



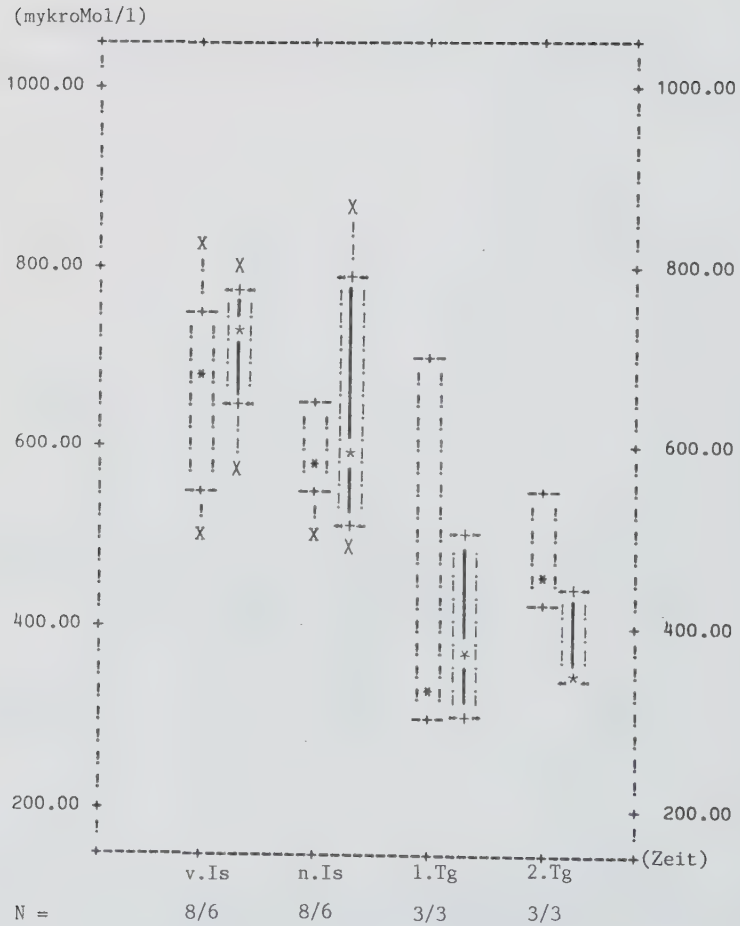
AMMONIAK Gruppe I / Gruppe II



HARNSTOFF Gruppe I / Gruppe II

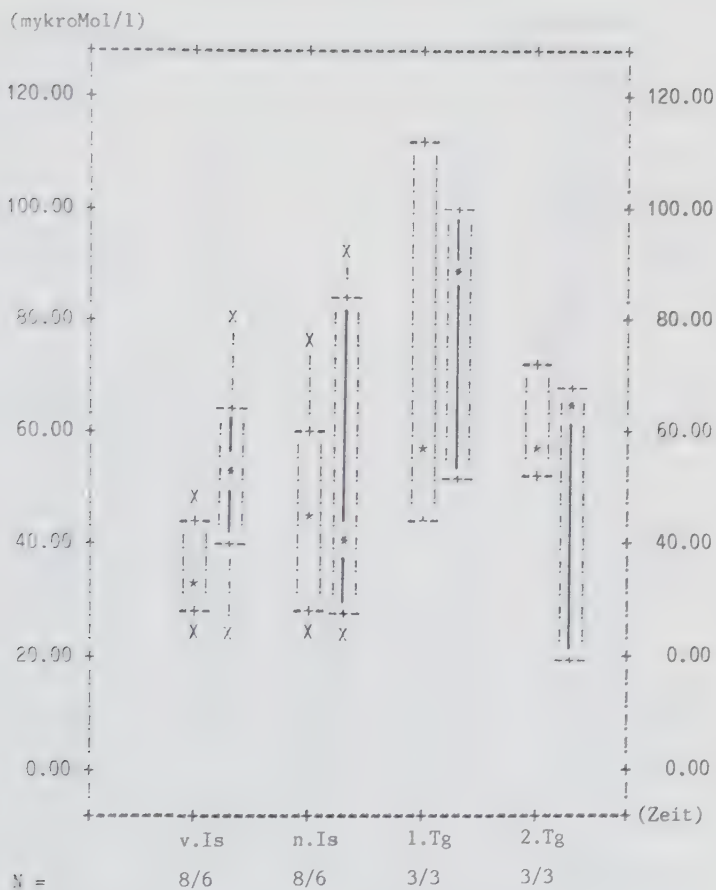


METHIONIN Gruppe I / Gruppe II



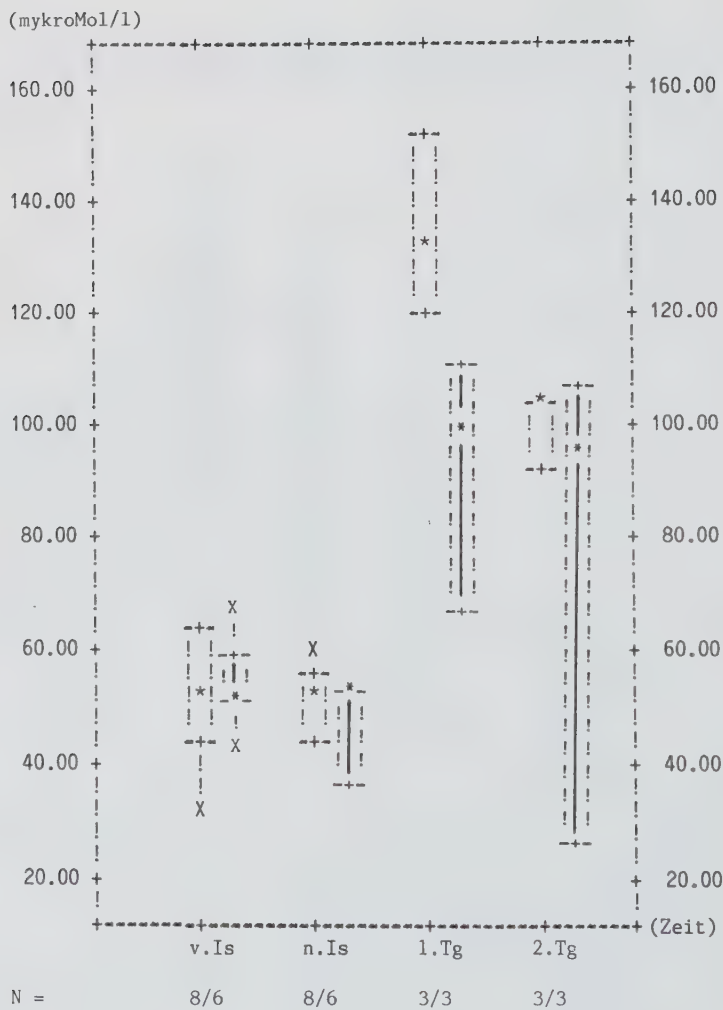
GLYCIN Gruppe I / Gruppe II

Abb. 33

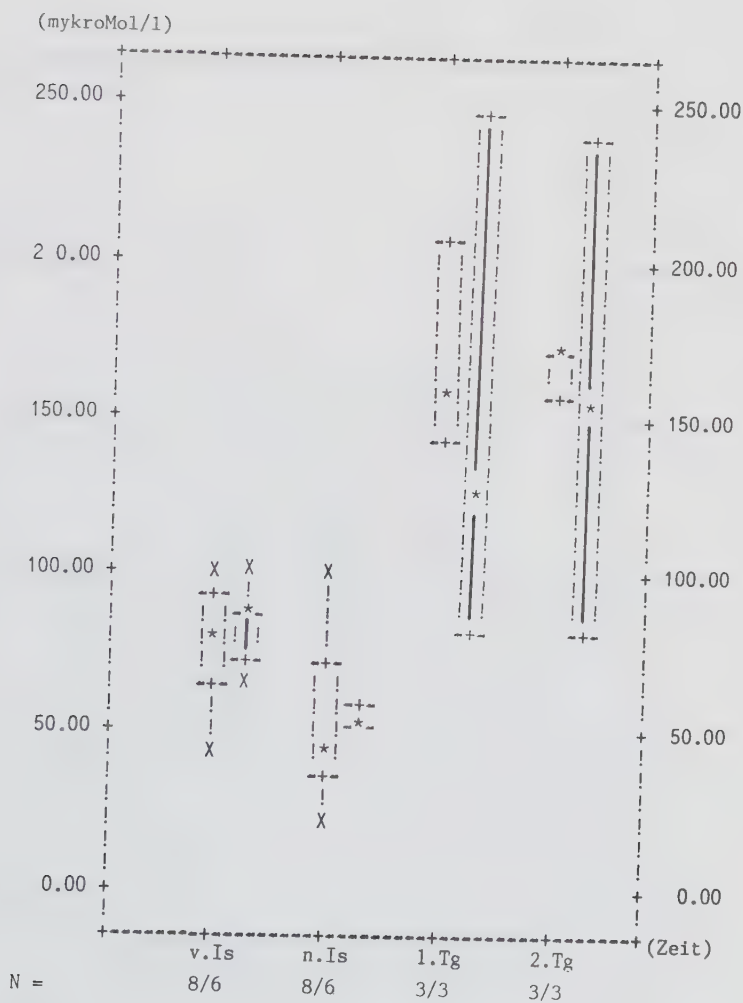


TYROSIN Gruppe I / Gruppe II

Abb. 34

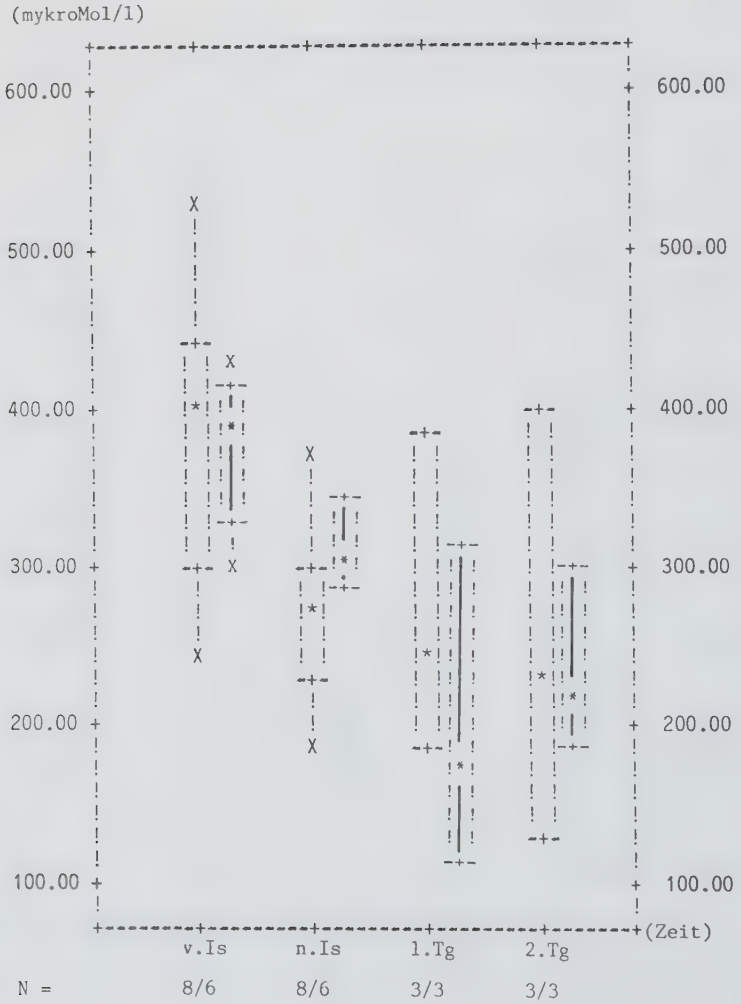


PHENYLALANIN Gruppe I / Gruppe II



ISOLEUCIN Gruppe I / Gruppe II

Abb. 36



GLUTAMIN Gruppe I / Gruppe II

Abb. 37



FISCHER - QUOTIENT Gruppe I / Gruppe II

Abb. 38

Zeit	Mittelwert ($\bar{x}$)	Standardabweichung (s)		Bereich (range)		Tierzahl (n)		Valin (mykroMol/l)	Leucin (mykroMol/l)	Serin (mykroMol/l)
		I	II	I	II	I	II			
v.Is	205,5	203,3	37,9	20,4	166,0 - 269,0	165,0 - 213,0	8	6		
n.Is	169,0	166,0	54,9	26,8	138,0 - 300,0	126,0 - 196,0	8	6		
1.Tg	248,0	271,0	30,6	131,2	248,0 - 301,0	152,0 - 414,0	3	3		
2.Tg	207,0	196,0	16,5	89,6	180,0 - 210,0	125,0 - 303,0	3	3		
v.Is	120,0	115,0	33,2	22,4	91,0 - 201,0	92,0 - 149,0	8	6		
n.Is	97,0	98,5	54,4	22,3	64,0 - 235,0	76,0 - 136,0	8	6		
1.Tg	166,0	176,0	18,3	71,2	154,0 - 190,0	103,0 - 250,0	3	3		
2.Tg	118,0	156,0	11,0	69,7	99,0 - 118,0	77,0 - 216,0	3	3		
v.Is	143,5	170,5	36,7	21,4	80,0 - 184,0	141,0 - 201,0	8	6		
n.Is	144,0	189,5	62,6	41,7	78,0 - 249,0	161,0 - 276,0	8	6		
1.Tg	151,0	157,0	50,8	20,0	140,0 - 233,0	149,0 - 187,0	3	3		
2.Tg	107,0	149,0	23,6	45,1	93,0 - 139,0	77,0 - 160,0	3	3		

Tab. 5

Aminosäuren,

die nicht in einer Graphik dargestellt sind.

Zeit	Mittel- wert ($\bar{x}$)	Standard- abweichung (s)		Bereich (range)		Tier- zahl (n)	Histidin (mykroMol/l)		Threonin (mykroMol/l)	
		I	II	I	II		I	II	I	II
v.Is	82,0	101,5	21,0	17,1	53,0 - 109,0	71,0 - 120,0	7	6	8	6
n.Is	84,0	101,0	16,1	19,0	69,0 - 109,0	70,0 - 118,0	7	6	8	6
1.Tg	74,0	95,0	26,9	18,2	55,0 - 93,0	64,0 - 96,0	2	3	3	3
2.Tg	66,5	62,0	9,2	17,1	60,0 - 73,0	48,0 - 82,0	2	3	3	3
v.Is	150,5	152,0	40,0	159,3	142,0 - 251,0	88,0 - 523,0	8	6	8	6
n.Is	136,5	121,0	58,1	105,9	93,0 - 265,0	61,0 - 355,0	8	6	8	6
1.Tg	134,0	98,0	95,7	17,6	125,0 - 295,0	78,0 - 113,0	3	3	3	3
2.Tg	141,0	83,0	45,3	30,6	64,0 - 144,0	57,0 - 118,0	3	3	3	3

Tab. 6

Aminosäuren,
die nicht in einer Graphik dargestellt
sind.

V. DISKUSSION

V.1. Blutuntersuchung

In Übereinstimmung mit M. Fischer et al. (76) zeigten die zytoplasmatische LDH, GPT und GOT, sowie die mitochondriale GOT einen postischämischen Anstieg, ohne daß signifikante Unterschiede zwischen überlebenden und moribunden Tieren nachzuweisen waren. Genausowenig ergaben sich beim lebenden Tier Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, die den Rückschluß auf eine Beeinflussung dieser Parameter durch die Applikation von Carnitin zulassen würden. Der postischämische Anstieg der Enzymwerte war insgesamt weniger ausgeprägt als erwartet, und näherte sich in beiden Gruppen am 2. Beobachtungstag bereits wieder deutlich den Ausgangswerten.

Eber (68) berichtete anhand von Untersuchungen am Menschen - im Verlauf von langen Abklemmzeiten bei Leberoperationen - von Transaminaseanstiegen auf über 1000 mU/ml. In den vorliegenden Untersuchungen zeigt auch die Lactat-Dehydrogenase, die bei einer nekrotisierenden Verlaufsform mit zugrundegehenden Leberzellen eine deutliche Erhöhung gegenüber GPT und GOT erwarten läßt (193), nur eine mäßige Erhöhung.

Als Facit der in vivo Beobachtungen kann man feststellen, daß die gemessenen Enzymwerte Ausdruck einer nur geringen, kurzzeitigen Leberzellschädigung sind, was auch durch die histologischen Befund Untersuchun-

gen bestätigt wurde.

Wenn man die 2-stündige Ischämiezeit zugrunde legt, kann man eine deutlich höhere Ischämietoleranz bei der Schweineleber im Vergleich zur menschlichen Leber annehmen.

Bei temporärer Leberischämie fanden M. Fischer et al. (76) einen deutlichen Abfall der Gerinnungsfaktoren. Auch der in unseren Versuchen gemessene Faktor X fällt in beiden Gruppen postischämisch deutlich ab, steigt aber schon am ersten Tag fast wieder bis zum Ausgangswert an und liegt am 2. Tag sogar noch darüber. Ähnlich verhält sich Fibrinogen, das den Ausgangswert nach einer kurzzeitigen Erniedrigung bereits am ersten Tag überschreitet.

Da die Synthese von Eiweiß und die der meisten Gerinnungsfaktoren in der Leber erfolgt, bedingt eine Funktionsstörung dieses Organs häufig auch eine Synthesestörung der Gerinnungsfaktoren, insbesondere jener des Prothrombinkomplexes (Faktoren II, VII, IX, X), die am empfindlichsten auf eine Leberparenchymschädigung reagieren (193). Entsprechend dem Ausmaß einer Leberparenchymschädigung ist das Organ nicht mehr in der Lage, auch bei ausreichendem Angebot an Vit K, die Gerinnungsfaktoren zu synthetisieren (193).

Die nur kurzzeitig verlängerten Gerinnungszeiten deuten auf eine nur geringfügige Verminderung der Syntheseleistung in der Leber hin.

Bei leichten Leberparenchymschäden findet man meist

keine klinisch manifeste Blutungsneigung. Wie in den vorliegenden Untersuchungen zeigte sich dabei nur ein leicht verminderter Quick-Wert (193) und ein mäßiger Abfall der Einzelfaktoren.

Der Quick-Wert stellt bei der Diagnostik einen einfachen und zuverlässigen Parameter über den Grad des Leberversagens dar (77). Erhebliche Gerinnungsstörungen, beziehungsweise Quick-Werte unter 10 %, gelten beim Menschen als prognostisch ungünstiges Zeichen (50,106). Die in unseren Untersuchungen gefundenen Werte sinken zu keinem Zeitpunkt in eine kritische Phase ab und lassen vermuten, daß die Schädigung der Leber nicht ausreichend war, eine massive Gerinnungsstörung zu bewirken.

Die Abnahme der Werte des Quick-Tests normalisierte sich bei Gruppe II (mit Carnitin) bis 48 Stunden nach der Ischämie deutlicher als in der Kontrollgruppe. Dies könnte ein Hinweis auf eine schnellere Regeneration in der Therapiegruppe sein.

Da mit Hilfe der Partiellen Thromboplastinzeit alle plasmatischen Gerinnungsfaktoren des endogenen Systems erfasst werden (193), zeigt auch die PTT eine leichte Erhöhung von ca. 13 s auf 17 s. Auch hier findet man eine am 2. Tag einsetzende Normalisierung.

M. Fischer et al. (76) ermittelten bei einer verlängerten Ischämiezeit eine Verdopplung der PTT.

Die Thrombinzeit dient zur Kontrolle der 3. Gerinnungsphase ist wie in der vorliegenden Arbeit bei erhöhter Aktivität des Gerinnungssystems verlan-

gert, wobei es zu einem Verbrauch und letztlich auch zu einem Mangel an plasmatischen Gerinnungsfaktoren kommt (z.B. Faktor X und Fibrinogen)(193).

Diese Parameter, die Abnahme der Gerinnungsfaktoren und die Zunahme der Gerinnungszeiten, sind nicht allein durch eine Synthesestörung der Gerinnungsfaktoren in der Leber erklärbar. Nach Meinung von M.Fischer

et al. (76) sprechen sie für das primäre Ablaufen einer disseminierten intravasalen Gerinnung, was dann in eine Verbrauchskoagulopathie einmünden kann.

Die Veränderungen sind in den vorliegenden Untersuchungen zu gering ausgeprägt, so daß eine weitere Verlängerung der Ischämiezeit sinnvoll erscheint.

V.2. Carnitinuntersuchungen

Aus der Humanmedizin ist bekannt, daß Patienten im Leberzerfallskoma eine sehr schlechte Prognose haben (216). Nur mit einer sorgfältig abgestimmten Intensivtherapie scheint es möglich zu sein, eine Besserung zu erzielen (137,226).

Wie Usadel (220) betonte, besteht ein wesentlicher Punkt bei der Therapie des akuten Leberversagens darin, die Regenerationsvorgänge der Leber zu beeinflussen. Hierbei wird auch humoralen Faktoren, dem Glucagon und dem Insulin, eine wichtige Rolle zugeschrieben (35). Die Anregung der mitochondrialen Phosphorylierungskapazität scheint dabei vorrangig für eine Stimulierung der regenerativen Prozesse verantwortlich zu sein (163).

Die Untersuchung der Wirkung von Carnitin auf die geschädigte Schweineleber stellt hierbei einen Versuch dar, nach weiteren Möglichkeiten zur Stimulierung der Regeneration zu suchen. Der klinische Bezug liegt auf der Hand.

Eine ganze Reihe von Faktoren, die einer Regeneration in der Leber entgegenwirken, muß dabei berücksichtigt werden. Zum einen fallen während des ischämischen Zustandes toxische Stoffwechselprodukte an (123)(s.a. I.2.), die das Gewebe zusätzlich schädigen, und zum anderen geht die zum Überleben der Zelle und ihrer Funktionen notwendige Energieversorgung stark zurück (154). Auch wurde von einer im Coma hepaticum regelmäßig auftretenden Vermehrung der freien Fettsäuren, der freien Phenole und Mercaptane

berichtet. Diese Toxine wirken ebenfalls hemmend auf eine Regeneration der Leberzelle (34).

Von vielen Autoren ist die Rolle von L-Carnitin im Fettmetabolismus und das notwendige Vorhandensein dieser Substanz in den Geweben, die freie Fettsäuren als Hauptenergiequelle verwenden, untersucht und beschrieben worden (23,42,85,89). Durch die exogene Substitution von Carnitin kann über eine Steigerung der β -Oxidation eine Verbesserung der Energieversorgung der Leberzelle erwartet werden (85,132). Dadurch könnten sowohl postischämische reparative Vorgänge positiv beeinflußt, als auch eine Erhöhung der Ischämietoleranz erreicht werden.

In der Gruppe II zeigte sich unter Carnitinbehandlung eine deutliche Steigerung der Überlebenszeit wie auch der Überlebensrate, obwohl gegenüber der Kontrollgruppe keine deutliche Veränderung bei den Transaminasewerten und bei den histologischen Befunden festzustellen war.

Experimentelle Untersuchungen von Nakatani (155) aus dem Jahr 1982 lassen vermuten, daß beim Anlaufen reparativer Vorgänge die Leberzelle zunächst ihre Energie aus der Oxidation freier Fettsäuren bezieht. Weitere Untersuchungen zum Gehalt des Lebergewebes an energiereichen Phosphaten - unter denselben Versuchsbedingungen - werden gegenwärtig von Soggiu durchgeführt. Die in den vorliegenden Untersuchungen ermittelten Carnitinwerte im Plasma sollen, durch Messungen des Carnitingehaltes im ischämischen Lebergewebe

ergänzt, erneut diskutiert werden.

Suzuki et al. (208) war es 1980 gelungen, die Steigerung der Ischämietoleranz des Herzmuskels unter Carnitinsubstitution experimentell nachzuweisen.

Bei akuten Herzinfarkten ist auch von Oliver et al. (160) und von Opie (162) eine hohe Konzentration an freien Fettsäuren im Herzmuskel nachgewiesen worden. Wenngleich auch das Herz langkettige Fettsäuren als Hauptenergielieferanten benötigt (86) und daher von einer Carnitinunterversorgung besonders stark betroffen wird, kann man diese Verhältnisse sicher auch zu einem gewissen Teil auf die Leber übertragen, zumal beide, Herz und Leber, in vielen klinischen Berichten immer wieder als von systemischen Carnitinmangelzuständen betroffene Organe beschrieben werden (52,178). Eine starke Reduzierung des Gesamtcarnitingehaltes wurde, neben den in I.3.9. und I.3.10. beschriebenen Krankheiten, vor allem bei Anoxie und Ischämie gefunden (197). Da die β -Oxidation von langkettigen Fettsäuren ohne Carnitin nicht möglich ist (119) und unter anaeroben Verhältnissen völlig zum Erliegen (219) kommt, scheint dies einer der Hauptgründe für die signifikante Verlängerung der Überlebensrate in der Therapiegruppe zu sein, in der ein konstant höherer Carnitinspiegel im Blut und somit eine bessere Verfügbarkeit nachgewiesen werden konnte.

Für eine exakte Überprüfung des therapeutischen Wertes von Carnitin bei der Leberischämie und vergleichbare pathologische Zustände an der Leber sollte man - analog zu Opie (162) - vier Kriterien aufstellen.

1. Die Carnitinkonzentration in der Normalleber und der ischämischen Leber sollte bekannt sein.
2. Eine Abnahme der Carnitinkonzentration sollte auch mit einer deutlichen Abnahme der Fettsäureoxidation korrelieren.
3. Das ischämische Gewebe sollte in der Lage sein, Carnitin aufzunehmen.
4. Die Werte für die Fettsäureoxidation und die Konzentrationen von ATP im gesunden Gewebe sollten nach der Applikation von Carnitin deutlich ansteigen.

Die Punkte 2-4, am Herzmuskel bereits bestätigt, müssen logischerweise auch auf das Lebergewebe übertragbar sein.

Die maximale Rate der Fettsäureoxidation durch Rattenherzmitochondrien wurde bei einer Carnitinkonzentration ermittelt, die nur wenig über dem physiologischen Carnitinspiegel liegt (169). Bei einer 60-minütigen Ischämie wurde eine Verminderung des Carnitinspiegels um 20 bis 50 % festgestellt, was zwangsläufig auch zu einer verminderten β -Oxidation führte.

Die Aufnahme von Fettsäuren durch Gewebe hängt stark von der Konzentration der unveresterten Fettsäuren im Serum ab, ähnlich ist die Aufnahme von Carnitin vom Carnitinspiegel im Plasma abhängig (42).

Es erwies sich als effektiv, durch die exogene Erhöhung des Substrates Carnitin im Blut die Aufnahme von Carnitin in die Zellen zu forcieren (42). Zwischen den Carnitin- und den ATP-Spiegeln wurde eine positive Korrelation, zwischen Carnitin und den unveresterten Fettsäuren eine negative Korrelation während der Ischämie gefunden (169,79). Auch das geschädigte Gewebe ist bei entsprechendem Carnitinspiegel im Plasma in der Lage, vermehrt Carnitin aufzunehmen (79).

V.3. Aminosäureuntersuchungen

Eine Interpretation der unterschiedlichen Aminosäurebefunde kann, wie aus anderen Untersuchungen hervorgeht (71,75,184), unterschiedlich ausfallen. Es konnten sowohl die Anzeichen für einen akuten Leberzerfall als auch Veränderungen im Sinne einer hepatischen Enzephalopathie festgestellt werden.

In Übereinstimmung mit M. Fischer et al.(78), waren die meisten intraoperativ ermittelten Ausgangswerte für die Aminosäuren beim Schwein denen von Normalpersonen ähnlich. Ein höherer Wert fand sich für Glycin, das einen Ausgangswert von über 600 $\mu\text{mol/l}$ und damit das Zweieinhalbfache menschlicher Normalwerte aufwies (78).

Die von J.E. Fischer et al.(74,73) 1974/75 publizierten Daten machten eine Beteiligung des veränderten Musters der Plasmaamino­säuren an der hepatischen Enzephalopathie sehr wahrscheinlich. Seither wurden keine neuen, den Angaben von J.E. Fischer et al. (74,73) widersprechenden Beobachtungen mehr veröffentlicht.

Der Quotient der neutralen Aminosäuren – nach J.E. Fischer et al. (75) ein Maß der hepatischen Enzephalopathie – zeigte in den vorliegenden Untersuchungen keine vergleichbar niedrigen Werte wie bei M. Fischer et al.(78), obwohl die Werte in beiden Gruppen deutlich abfielen. Während jedoch in der Therapiegruppe der Ausgangswert am 2. Tag wieder erreicht war, blieb der Wert in der Kontrollgruppe am 2. Tag auf einem niedrigen Niveau. Dennoch zeigten die überlebenden Tiere beider Gruppen in ihrem klinischen Verhalten am 2. Tag post operationem kein unterschiedliches Verhalten. Die Tiere waren

wach und zeigten Interesse an ihrer Umgebung, ohne feststellbare neurologische Ausfallerscheinungen. Wustrow et al. (229) diskutierten die Möglichkeit, daß Aminosäureverschiebungen schon nachzuweisen sind, bevor Bewußtseinsstörungen eintreten.

Beim akuten Leberzerfall soll nach Munro et al. (153) das unterschiedliche Verhalten der Plasmaamino-säuren durch deren verschiedenen Metabolisierungsweg im Organismus erklärt sein. Die aromatischen Aminosäuren werden vorzugsweise in der Leber metabolisiert. Dies deckt sich mit den vorliegenden Untersuchungen, in denen die aromatischen Aminosäuren im Plasma durch die durch die Leberzellschädigung verringerte Stoffwechselleistung ansteigen. Methionin zeigte jedoch in beiden Gruppen nicht den nach der Ischämiezeit erwarteten Anstieg. Es zeigten sich am 1. und 2. Tag post operationem nur mäßige Erhöhungen. Übereinstimmend mit M. Fischer et al. (78) und Wustrow et al. (229) war die Erhöhung des Methioninspiegels nicht sofort bei Ischämieende feststellbar. Methionin als Präkursor der stark neurotoxischen Methylmercaptane (229) könnte aber trotzdem zu dem schlechten Allgemeinzustand und der Todesursache bei manchen Tieren beigetragen haben.

Bei Phenylalanin konnte man einen sehr deutlichen, bei Tyrosin einen mäßigen Anstieg der Plasmaspiegel beobachten, der aber noch nicht direkt postischämisch einsetzte. Auch hier korrelieren die Ergebnisse wieder mit denen von M. Fischer et al. (78) und Wustrow et al. (229).

Die verzweigtkettigen Aminosäuren können nach Munro et al. (153) auch im Muskel und Fettgewebe utilized werden. Außerdem soll der Abfall der verzweigtkettigen Aminosäuren den Transport der aromatischen Aminosäuren durch die Blut-Hirnschranke erleichtern (153). Die Spiegel der verzweigtkettigen Aminosäuren - Valin, Leucin und Isoleucin - sind im allgemeinen nach einer Leberischämie als unverändert oder leicht erniedrigt beschrieben worden. Sie können aber auch mäßig erhöht sein (179).

Isoleucin weicht insofern ab, als es einen sehr deutlichen Anstieg am 1. und am 2. Tag zeigt. Es stimmt mit diesem Verhalten mit anderen Untersuchungen nicht überein (78,179,229). Nur von Buxton et al. (37) sind ähnliche Verhältnisse für Isoleucin beschrieben worden.

Serin, Threonin und Histidin zeigen wie bei M.Fischer et al. (78) im Gegensatz zu Rosen et al.

(184) und Record et al. (179), während des ganzen Beobachtungszeitraumes keine nennenswerten Veränderungen. Auch Wustrow et al. (229) konnten bei diesen Aminosäuren keine signifikanten Abweichungen vom Ausgangswert feststellen.

Im Gegensatz zu den Untersuchungen von M. Fischer et al. (78) fanden wir bei Ammoniak nur einen mäßigen postischämischen Anstieg, dann lagen die Werte in beiden Gruppen sogar gering unter dem Ausgangswert.

Die Ammoniakentgiftungsfähigkeit der Leber wurde allerdings schon als ein nicht geeigneter Parameter zur Beurteilung einer Leberschädigung beschrieben, da er

nicht immer deutlich mit der Leberschädigung korreliert (96).

Ammoniak wird andererseits als eines der Haupttoxine, die zur akuten und chronischen Enzephalopathie beitragen, angesehen (191).

Bei Glutamin und Glycin sinken die Werte deutlich ab und verhalten sich somit gegensätzlich zu anderen Untersuchungen (78,229). Diese Werte könnten ein Hinweis darauf sein, daß die Konjugations- und Entgiftungsreaktionen (Bildung der Glykochol- und Hippursäure) in der Leber (229) unter der Beteiligung der glukoplastischen Aminosäure Glycin vermehrt ablaufen.

Auch Glutamin, Endprodukt der cerebralen Ammoniakentgiftung, war in anderen Studien deutlich erhöht (229). In den vorliegenden Studien scheint es mit den niedrigen Ammoniakwerten zu korrelieren.

In Übereinstimmung mit Wustrow et al. (229) wurde festgestellt, daß die Harnstoffwerte in beiden Gruppen deutlich ansteigen, vor allem am 1. Tag zeigte sich eine starke Erhöhung. Für die besonders in der Therapiegruppe erhöhten Harnstoffwerte sind vermutlich extrarenale Ursachen, wie in diesem Fall ein gesteigerter Proteinabbau (z.B. bei Fieber, Trauma, Blutungen), verantwortlich. Die in Gruppe II deutlich höheren Harnstoffwerte lassen eine höhere Harnstoffproduktion in der Leber und somit ein in seinen biochemischen Leistungen noch besser funktionierendes Lebergewebe vermuten. Es bleibt dabei aber auch noch möglich, daß ein postoperativer, exsiccotischer Zustand mit einer ge-

steigerten tubulären Rückresorption von Harnstoff zu den erhöhten Werten beiträgt (193).

Zusammenfassend kann man sagen, daß die Ischämiezeit zu gering ist, um die Aminosäurewerte deutlich zu verändern. Die Aminosäurewerte korrelieren mit der beabsichtigten "milden" Leberischämie.

V.4. Histologische Untersuchungen

Die nach 2-stündiger Ischämie entnommenen histologischen Proben geben nicht den erwünschten Aufschluß über den zu diesem Zeitpunkt vorliegenden Schädigungsgrad der Leber, was auf verschiedene Ursachen zurückzuführen ist.

Mit der 2 Stunden dauernden Ischämiezeit war in den vorliegenden Untersuchungen eine Zeit gewählt worden, die erwarten ließ, daß die Leber nicht zu stark geschädigt würde. Fritsche et al. (83) fanden in Untersuchungen an einem 3 Stunden dauernden Leberischämiemodell beim Schwein eine sehr starke Leberschädigung. Eine zu Fritsche et al. (83) verkürzte Ischämiezeit sollte garantieren, daß der Schädigungsgrad der meisten Leberzellen nur gering, ohne starke Zellveränderungen und Nekrosen sein würde und somit die Möglichkeit bestand, daß die nicht irreversibel geschädigten Zellen auf eine Stimulierung der Regeneration (Carnitinsubstitution) noch reagieren können. Auch sollte sichergestellt werden, daß die Tiere mindestens 2 Tage überleben, um zu diesem Zeitpunkt dann erneut Proben entnehmen zu können, die einen Aufschluß sowohl über das Maß der irreversiblen Schädigungen als auch über Regenerationerscheinungen geben sollten. Es muß hierbei betont werden, daß nicht die maximale Ischämiezeit der Schweineleber ermittelt werden sollte, sondern die Auswirkungen von L-Carnitin auf eine partielle temporäre Leberischämie.

Die Länge der Ischämie und die Notwendigkeit, die postischämischen Gewebeproben noch intraoperativ, d.h., vor Verschluß der Laparotomiewunde zu entnehmen, brachte al-

lerdings einen Nachteil für die histologische Untersuchung mit sich. Wie v. Sandersleben et al. (188) beschrieben haben, sind früheste strukturelle Veränderungen einer experimentell ischämisch geschädigten Leber bei elektronenmikroskopischer Untersuchung nach 15 Minuten erkennbar. Lichtmikroskopisch sind sie erst nach 2 Stunden verifizierbar. Das bedeutet für die postischämisch entnommenen Leberproben, daß der Gewebefund nicht die tatsächlichen morphologischen Veränderungen in Bezug zu einer 2-stündigen Ischämie zeigt.

Lichtmikroskopisch ist, obwohl eine tatsächlich nur sehr kurze Ischämiezeit zugrunde liegt, schon eine ischämische Schädigung in der Art eines 'Zellödems' feststellbar. 'Zellödem' bezeichnet hierbei einen Zustand, bei dem man lichtmikroskopisch über die Natur von Vakuolen keine sichere Aussage machen kann (188). Bei beiden Gruppen sind schon zu diesem Zeitpunkt starke Stauungserscheinungen in den Lebersinusoiden des rechten nicht abgeklemmten Kontrollappens auffällig. Die Durchflußkapazität durch das als "Umleitung" genutzte, nicht abgeklemmte Lebergebiet scheint limitiert zu sein. Die auftretenden Zirkulationsstörungen manifestieren sich im weiteren Verlauf, durch den durch die akute Stauung bedingten Sauerstoffmangel, mit ähnlichen morphologischen Schädigungen wie in den abgeklemmten Leberbereichen.

Man findet in den nicht abgeklemmten Kontrollappen der Gruppe I (ohne Carnitin) Schädigungen der Endothelzellen, der Mikrovilli und Veränderungen an den Disse'schen Räumen, die nach 48 Stunden in einzelnen Fällen Zelldetritus enthalten.

Da zwar die Stauungserscheinungen, nicht aber die eben beschriebenen Veränderungen, auch in dem Kontrollappen der Ischämiegruppe festgestellt werden können, scheint hier ein protektiver Einfluß von Carnitin möglich zu sein.

Durch die elektronenmikroskopischen Bilder wird der lichtmikroskopische Befund präzisiert und ergänzt. Das lichtmikroskopisch beobachtete 'Zellödem' stellt sich als eine "trübe Schwellung der Leber" (kleinvakuoläre Degeneration) dar. Die kleinvakuoläre Degeneration (eine häufige Degenerationsform parenchymatöser Organe) stellt eine leichte Form des 'Zellödems' dar und entwickelt sich als Folge einer akuten Hypoxie (188). Wie v.Sandersleben sagt, wird hierbei das Energiesystem der Zelle und das Ionenmilieu gestört. Über eine Membranschädigung kommt es zu einer erhöhten Wasseraufnahme in die Organellen, vor allem in die Mitochondrien, was sich in einer Schwellung ausdrückt (188).

Ein weiterer deutlicher Befund in den licht- wie in den elektronenmikroskopischen Präparaten beider Gruppen ist die bereits bei Ischämieende zu beobachtende Einlage-

rung von Lipidtropfen in die Parenchymzellen der Leber. Die Lipidtropfenansammlung in den Zellen ist bei den nach 48 Stunden entnommenen Proben noch deutlicher ausgeprägt. Zu diesem Zeitpunkt findet man auch teilweise große Fettropfen, die nach einiger Zeit durch das Zusammenfließen kleiner Tropfen entstehen (188). Dies ist kein deutliches Anzeichen einer stärkeren Schädigung (188). Die Größe der Fettropfen hängt auch vom Verhältnis Neutralfett zu Phospholipiden ab (188). Die in den eigenen Präparaten am meisten in Form kleiner membranbegrenzter Tröpfchen (Liposomen) auftretenden Fetteinlagerungen deuten auf Neutralfett hin (188).

Während bei anderen Tierarten auch physiologische Fetteinlagerungen vorkommen können, beschreibt v. Sandersleben et al. (188) die Schweineleber als normalerweise fettfrei.

Vor allem die nach 48 Stunden gemachten Beobachtungen lassen vermuten, daß es sich bei den Fetteinlagerungen um einen Übergangszustand zwischen pathologisch einfacher Fettinfiltration und einer degenerativen Fettinfiltration (regressive Verfettung)(188), die mit gleichzeitigen Zellkernschädigungen einhergeht, handelt.

Die am 2. Tag in fast allen Präparaten festgestellten Veränderungen lassen nur relativ wenige, meist pyknotische Kerne im lichtmikroskopischen Bild erkennen. Es bestätigt sich hier die nach 2 Stunden unerwartet geringe Schädigung der Leberzellen, die im allgemeinen reversibel ist, und die nicht für

die hohe Letalitätsrate verantwortlich gemacht werden kann.

Immer wieder werden in der Literatur Lipidansammlungen in den verschiedenen Geweben mit Carnitinmangelzuständen in Zusammenhang gebracht (s. I.3.9. und I.3.10.).

So wiesen Regitz et al. (180) z.B. auf das gute Ansprechen einer Carnitinbehandlung bei einer kindlichen Kardiomyopathie mit einer ausgeprägten Lipidakkumulation hin. Die dabei beobachteten Lipideinlagerungen dürften, wie auch die in den eigenen Präparaten festgestellten Fetteinlagerungen, sowohl auf degenerative Zustände als auch auf eine verminderte mitochondriale Utilisation der freien Fettsäuren, mit einer daraus resultierenden Anhäufung von Triglyceriden, zurückzuführen sein.

In diesem Zusammenhang muß noch darauf verwiesen werden, daß in Tierversuchen (173,211) bereits eine deutliche Verringerung des Triglyceridgehaltes in der Leber unter Carnitinsubstitution nachgewiesen werden konnte, was Rückschlüsse auf eine gesteigerte Utilisation der freien Fettsäuren zuläßt. Auch die Untersuchungen von Nakatani (155) scheinen das zu bestätigen.

Der durch den Verbrauch der freien Fettsäuren geringere toxische Einfluß auf die Leberzellen (123) fördert sicher nicht nur durch die Bereitstellung von zusätzlicher Energie die Möglichkeit zur Regeneration.

Die in den Leberzellen festgestellte Glykogenarmut deckt sich mit den Untersuchungen von Francavilla et al. (81), kann aber teilweise auch auf die 24-stündige Nahrungskarenz vor Operationsbeginn zurückzuführen sein.

Bei Ratten wurde eine Verarmung der Leberzellen an Glykogen nach 24-stündigem Fasten nachgewiesen (118).

Die vereinzelt festgestellte Entmischung des Hyaloplasmas wird von Fritsche et al. (83) als Vakuolisierung der Hepatozyten bezeichnet. Es könnte sich dabei ebenfalls um bei der Fixierung der Präparate herausgelöste Lipoidtropfen handeln.

V.5. Überlebensrate und Endotoxinwirkung

Deutlichster Befund der Untersuchungen ist die Steigerung der Überlebensrate ebenso wie die Verlängerung der Überlebenszeit durch präischämische Verabreichung von Carnitin. Diese deutliche Veränderung von Letalität und Überlebenszeit findet keine Korrelation in den biochemischen Messparametern, ebenso wenig in den morphologischen Befunden der Licht- und Elektronenmikroskopie.

Auch der in beiden Gruppen relativ geringe Transminaseanstieg überrascht, obwohl durch das in der Methodik beschriebene Abklemmen nach vorheriger vollständiger Leberskellektierung eine sichere Ischämie der betroffenen Leberlappen angenommen werden muß. Makroskopisch zeigten die von der Versorgung abgeschnittenen Leberlappen bei Ischämieende deutliche Anzeichen ischämischer Veränderungen.

Eine angiographische Überprüfung dieses Ischämie-modells, das von Raute-Kreinsen et al. (175) bereits am Kaninchen angewandt wurde, erscheint notwendig. Primär können bei unseren Untersuchungen die festgestellten Leberschädigungen nicht für die hohe Letalitätsrate verantwortlich gemacht werden.

Als Ursache kann z.B. auch die Anwendung der Ischämie am narkotisierten und unphysiologisch auf dem Rücken gelagerten Tier diskutiert werden.

Eine weitere Möglichkeit liefert eine andere Arbeit von Raute-Kreinsen et al. (176), die an einem ähnlichen Modell beim Kaninchen die wesentliche Todes-

ursache in einer Endotoxineinschwemmung mit nachfolgendem Kreislaufchock und disseminierter intravasaler Gerinnung sehen. Diese aus dem Darm freigesetzten Endotoxine stellen einen sehr negativ auf den Lebermetabolismus wirkenden Faktor dar (141). Gerade beim Schwein, das durch seine tierartspezifische Kreislaufsituation besonders schockgefährdet ist, muß eine Endotoxinwirkung vorrangig diskutiert werden.

Die Todesursache nach ischämischer Leberschädigung ist bis heute noch nicht völlig geklärt (6).

Reiter et al. (181), die bei ihren Versuchstieren mit einer Ligatur der Arteria hepatica keine Endotoxine nachweisen konnten, vermuteten in Übereinstimmung mit Olcay et al. (159), daß nur bei Unterbrechung des portalen Blutflusses Endotoxine aus dem Darm resorbiert werden können.

In den vorliegenden Untersuchungen wurden, durch das in II.3.4. beschriebene Abklemmen der Lebergefäße und Entlastung des portalvenösen Blutstromes über den Lobus dexter lateralis, in diesem Leberlappen starke Stauungserscheinungen festgestellt. Die limitierte Durchflußkapazität durch diesen Leberlappen könnte zu einem Rückstau in das portale Stromgebiet führen, der letztlich auch zu einer Abflußbehinderung in der Darmwand führt. Die daraus nach einer kurzen Zeit resultierende Permeabilitätsstörung der Darmschleimhaut würde in Folge die Möglichkeit des Durchtrittes von Endotoxinen in die Blutbahn be-

günstigen.

In Übereinstimmung mit Bača et al. (6) und Raute-Kreinsen et al. (175) vermutet man, daß die Todesursache der Tiere nach ischämischer Leberschädigung nicht nur durch den Hepatozytenverlust allein, sondern auch durch die negative Auswirkung des Repersionsblutes auf das intakte, aber durch die Ischämie vorgeschädigte Lebergewebe bedingt ist.

Das ischämische Intervall schädigt sowohl die Parenchym-, als auch die Kupferzellen, den Hauptteil der Zellen des retikuloendothelialen Systems (108). Ein Ausfall der Klärfunktion des retikuloendothelialen Systems wurde auch von Wilkinson (225) und von Liehr et al. (124) als Ursache einer Endotoxinämie diskutiert. Diese Vermutung wird durch unsere Untersuchungsergebnisse unterstützt, die nicht der Leberschädigung allein die Schuld für die hohe Letalitätsrate geben.

Die verzweigtkettigen Aminosäuren sind nach J.E.Fischer et al. (75) für die Anreicherung von Derivaten der aromatischen Aminosäuren als falsche Neurotransmitter im Gehirn und die Verdrängung der Katecholamine verantwortlich. Da in den vorliegenden Ergebnissen für die verzweigtkettigen Aminosäuren eher niedrige Werte gefunden wurden, vermutet man, daß es sich bei den moribunden Tieren in erster Linie um die Folgen einer Endotoxinämie (evtl. unter Beteiligung eines hypoglykämischen Schockes (79))handelte, und nicht um eine entstehende Enzephalopathie (6,175).

Bača et al. (6) vermuteten darüberhinaus auch einen möglichen Zusammenhang zwischen erniedrigten Glucosewerten, die sie nur bei den moribunden Tieren beobachteten, und den Endotoxinen. Sie folgerten weiter, daß der moribunde Zustand von Ratten nach einer partiellen temporären Leberischämie mit einem hypoglykämischen Schock zusammenhängen könnte. Auch in anderen Untersuchungen wurden bei Schweinen eine deutliche Hypoglykämie festgestellt (76).

Viele Untersuchungen haben sich mit dem Versuch einer Ausschaltung dieser Endotoxine beschäftigt.

Bača et al. (6) konnte unter dem Einsatz von Somatostatine und der peroralen Verabreichung von Polymyxin B eine signifikante Steigerung der Überlebenszeit bei Ratten erzielt. Liehr (125) stellte außerdem einen antiendotoxischen Effekt von Laktulose fest.

Nach Auswertung der Untersuchungen über eine 120-minütige Leberischämie beim Schwein scheint festzustehen, daß eine Unterbrechung der Blutzufuhr über diese Zeit bei der Schweineleber nicht ausreichend ist, einen deutlichen Grad der Leberschädigung zu erzielen, obwohl angenommen werden mußte, daß eine Verdopplung der derzeit gültigen, maximal warmen Ischämiezeit von ca. 60 Minuten beim Menschen (95) ausreichen müßte.

Die beabsichtigte 'milde' Leberschädigung konnte mit der 120 Minuten dauernden Ischämiezeit erreicht werden. Für stärkere Schädigungen muß eine Verlängerung der Ischämiezeit erwogen werden, da die Schweineleber eine erstaunliche Ischämietoleranz aufweist.

VI. Zusammenfassung

In einer experimentellen Studie wurden anhand der partiellen temporären Leberischämie Untersuchungen zur Ischämietoleranz der Schweineleber und einer möglichen protektiven Wirkung von L-Carnitin bei präischämischer Applikation durchgeführt.

An Läuferschweinen wurde ein Modell entwickelt, bei dem ca. 70 % des Lebergewebes aus dem Kreislauf ausgeschaltet wurden. Die Entlastung der portalvenösen Stromgebiete erfolgte dabei über den Lobus dexter lateralis.

Die Ischämiezeit betrug 120 Minuten.

Untersucht wurden randomisiert eine Kontrollgruppe (n=11) und eine Therapiegruppe (n=8), bei der präischämisch L-Carnitin in einer Dosierung von 150 mg/kg Körpergewicht verabreicht wurde.

Die mittlere Überlebenszeit in der Kontrollgruppe betrug 1.4 Tage, in der Therapiegruppe 2.25 Tage ($p < 0.01$).

Die Überlebensquote nach 2 Tagen betrug in der Kontrollgruppe 9.1 % und in der Therapiegruppe 50 % ($p < 0.005$), Beide Parameter lagen damit bei den Carnitin-substituierten Tieren signifikant höher.

Die Transaminasen zeigten in beiden Gruppen vergleichbar geringe Anstiege, die eine beabsichtigte milde Leberschädigung widerspiegeln.

PTT und Hepato Quick waren deutlich verändert und wiesen auf eine akut ablaufende Reaktion im Sinne einer disseminierten intravasalen Gerinnung hin. Die gemessenen Ge-

rinnungsfaktoren fielen entsprechend ab.

Die Werte von Carnitin (Gesamt-, freies und verestertes Carnitin) zeigten in der Kontrollgruppe bei niedrigen Ausgangswerten keine charakteristischen Veränderungen. Die initial durch Substitution deutlich erhöhten Carnitinwerte in der Therapiegruppe zeigten für Gesamt- und Acylcarnitin einerseits und freies Carnitin andererseits ein uneinheitliches Verhalten. Die im Blut gemessenen Carnitinspiegel lagen in der Therapiegruppe während des ganzen Beobachtungszeitraumes über denen der Kontrollgruppe.

Weitere biochemische Parameter (Aminosäuren) und die morphologischen Befunde der Licht- und Elektronenmikroskopie zeigten die durch das 'milde' Ischämiemodell erwarteten, geringen Veränderungen.

Die Frage, worauf der deutliche protektive Effekt der L-Carnitinsubstitutionierung zurückzuführen ist, kann nicht eindeutig beantwortet werden.

Summary

Effect of L-carnitine on the ischemic tolerance of pig liver in a model of partial liver ischemia.

The effects of the preischemic application of L-carnitine on the ischemic tolerance of the pig liver has been investigated.

A model of partial liver ischemia was carried out in a randomized study with feeder pigs.

For a time period of 2 hours approximately 70 % of the sclerotized liver were clamped off from arterial and venous perfusion. Before starting the ischemia, the therapy group (n=8) was given 150 mg L-carnitine per kg body weight intravenously. Control group (n=11).

Under the application of L-carnitine the survival rate was raised from 9.1 % to 50 %, the survival time from 1.4 to 2.25 days ($p < 0.01$ and $p < 0.005$).

Ischemia had little effect on total, free and acyl-carnitine in the control group. Different values were obtained in the therapy group for total and acyl-carnitine on the one hand and free carnitine on the other hand.

The coagulation parameters indicated a consumption coagulopathy within the liver tissue.

Other biochemical parameters such as GOT, GPT, LDH and aminoacids as well as the histological findings of light- and electron microscopy did show the anticipated corresponding changes of a mild ischemia.

A detailed answer concerning the significant protective effect of L-carnitine cannot be given.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. Abdel - Latif, A. A.; Roberts, M. B.; Karp, K. B.;
Smith, J. B.:
Metabolism of phosphadylcholine, phosphatidylinositol
and palmityl - carnitine in synaptosomes from rat brain.
J. Neurochem. 20, 189 - 202 (1973)
2. Albertazzi, A.; Spisni, C.; del Rosso, G.:
Electromiographic changes induced by oral carnitine
treatment in dialysis patients.
Proc. Dial. Transplant. Forum (1980)
3. Albertazzi, A.; capelli, P.; di Pado, B.:
Endocrine metabolic effects of L - carnitine in patients
on regular dialysis treatment.
Proc. EDTA 19, 226 - 228 (1982)
4. Angelini C.; Lucke S.; Cantarutti, F.:
Carnitine deficiency of skeletal muscle:
report of a treated case.
Neurology 26, 633 - 637 (1976)
5. Angelini C.:
Lipid storage myopathies. A review of metabolism
defect treatment.
J. Neurol. 214, 1 (1976)

6. Baca, J.; Yamauchi, H.; Mittmann, U.; Salzer, M.; Geisen, H.P.:
Somatostatin und Polymyxin B in der Behandlung einer postischämischen Leberschädigung bei Ratten.
In: Chirurgisches Forum '82
Hrsg.: Weller S.
Springer - Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1982)
7. Bartel, L. L.; Hussey, J. L.; Schrago, E.:
Effect of dialysis on serum carnitine, free fatty acids and triglyceride levels in man and the rat.
Metabolism 31, 9 - 12 (1982)
8. Bartel, L. L.; Hussey, J. L.; Schrago, E.:
Serum and tissue carnitine in the rat during peritoneal dialysis.
Fed. Proc. 38, 280 (1979)
9. Bartel, L. L.; Hussey, J. L.; Schrago, E.:
Perturbation of serum carnitine levels in human adults by chronic renal disease and dialysis therapie.
Am. J. Clin. Nutr. 34, 1314 - 1320 (1981)
10. Bartel, L. L.; Hussey, J. L.; Schrago, E.:
Depletion of heart and skeletal muscle carnitine in the normal rat by peritoneal dialysis.
Nutr. Res. 1, 261 - 266 (1981)
11. Battistella, P. A.; Angelini, C.; Vergani, I.:
Carnitine deficiency induced during hemodialysis.
Lancet I, 939 (1979)

12. Beckmann, R.; Ketelsen, U. P.; Fasske, E.:
Human lipid storage disease with lethal development.
In: Carnitine
Hrsg.: Biol. Res. Lab., Sigma-Tau, Pomezia / Italy
(1980)
13. Bieber, C. L.; Choi, Y.; Sabourin, P.:
Identification of water-soluble acyl-carnitines
isolated from rat heart, muscle, liver and testes.
Fed. Proc. 36, 652 (1977)
14. Böhles, H.; Michalk, D.; Fekl, W.; Stehr, K.:
Gewebecarnitinkonzentrationen bei totaler parenteraler
Ernährung (TPE) mit und ohne L-Carnitinsupplementierung.
2. Jahrestagung DAKE / AKE, München (1982)
15. Böhles, H.:
Die Bedeutung des Carnitins für Stoffwechsel und
Ernährung.
Ernährung 7, 39 - 43 (1983)
16. Böhles, H.; Segerer, H.; Fekl, W.; Stehr, K.:
Tierexperimentelle Untersuchungen über Veränderungen
des Lipid- und Proteinstoffwechsels bei L-Caritin-
supplementierter totaler parenteraler Ernährung.
Infusionstherapie 10, 24 - 31 (1983)

17. Böhles, H.; Michalk, D.; Brandl, U.; Fekl, W.:
The effect of L-carnitine supplemented total parenteral
nutrition (TPN) on tissue amino acid concentrations.
Congress Eur. Soc. parent. ent. nutr., Brussels (1983)

18. Böhmer, T.; Rydning, A.; Sollberg, H. E.:
Carnitine tissue levels in humans.
Clin. Chim. Acta 57, 55 (1974)

19. Böhmer, T.; Rydning, A.; Sollberg, H. E.:
Carnitine levels in human serum in health and disease.
Clin. Chim. Acta 57, 55 - 61 (1974)

20. Böhmer, T.; Bergran, H.; Erklid, K.:
Carnitine deficiency induced during intermittent
hemodialysis for renal failure.
Lancet I, 126 - 129 (1978)

21. Border, J. R.; Burus, G. P.; Rumph, C.; Schenk, W. G.:
Carnitine levels in severe infection and starvation:
a possible key to the prolonged catabolic state.
Surgery 68, 175 - 179 (1970)

22. Borniche, P.; Canlorbe, P.:
The clinical and humoral action of carnitine in syn-
dromes of post infections malnutrition of infants.
Clin. Chim. Acta 5, 171 - 176 (1976)

23. Borrebaek, B.; Christiansen, R.; Christophersen, B. O.;
Bremer, J.:
The role of acetyltransferase in fatty acid utilisation.
Circ. Res. 38, 5 (1976)

24. Borum, P. R.; York, C. M.; Broquist, H. P.:
Carnitine content of liquid formulas an special diet.
Am. J. Clin. Nutr. 32, 2272 - 2276 (1979)
25. Boudin, G.; Mikol, I.; Guillard, A.; Engel, A. G.:
Total systemic carnitine deficiency with lipid storage in skeletal muscle, heart, liver and kidney.
J. Neurol. Sci. 30, 313 - 325 (1976)
26. Bradley, W. G.:
Myopathy associated with abnormal lipid metabolism in the skeletal muscle.
Lancet I, 495 - 498 (1969)
27. Bremer, J.:
Biosynthesis of carnitine in vivo.
Biochim. Biophys. Acta 48, 622 (1970)
28. Bremer, J.:
Carnitine precursors in the rat.
Biochim. Biophys. Acta 57, 327 - 335 (1970)
29. Bressler, R.:
Fatty acid oxidation.
Compr. Biochem. 18, 331 (1970)

30. Broekhuysen, J.; Baudine, A.; Deltour, G.:
Effect of carnitine in acidosis and ketosis, induced
by lipid perfusions in days during starvation.
Biochim. Biophys. Acta 106, 207 - 210 (1965)

31. Brooks, H.; Goldberg, L.; Holland, R.:
Carnitine - induced - effects on cardiac and peripheral
hemodynamics.
J. Clin. Pharmacol. 17, 561 - 568 (1977)

32. Brown, R.:
Total parenteral nutrition - induced liver dysfunction:
a review.
Nutr. Supp. Serv. 2 , 123 - 128 (1982)

33. Brownell, A. K. W.; Severson, D. L.; Thompson, C. D.;
Fletcher, T.:
Cold induced rhabdomyolysis in carnitine palmityl
transferase deficiency.
J. Can. Sci. Neurol. 6, 367 (1979)

34. Brunner, G.:
Die Bedeutung endogener Toxine bei der Entstehung
des Coma hepaticum.
In: Aminosäuren, Ammoniak und hepatische Encephalopathie
Hrsg.: Wewalka, F.; Pragosics, B.
Gustav Fischer - Verlag Stuttgart, New York (1978)

35. Bucher, N.L.; Swaffield, M.N.:
Regulation of hepatic regeneration in rats by synergistic action of insulin and glucagon.
Proc. Nat. Acad. 72, 1157 - 1160 (1975)

36. Buddecke, E.:
Grundriß der Biochemie.
Walter de Gruyter Berlin, New York
(5. Aufl. 1977)

37. Buxton, B. H.; Steward, D. A.:
Plasma amino acids in experimental acute hepatic failure and their relationship to brain tryptophan.
Clin. Sci. Mol. Med. 46, 559 - 562 (1974)

38. Calcagnin, G.;
Effects of tiadenol and carnitine on the lipid pattern in subjects with hyperlipoproteinaemia.
J. Biol. Chem. 223, 9103 - 9106 (1976)

39. Carter, A. L.; Frenkel, R.:
The role of kidney in the biosynthesis of carnitine in the rat.
J. Biol. Chem. 254, 10670 - 10674 (1979)

40. Casciani, C. U.; Caruso, U.; Cravotto, E.; Corsi, M.; Pola, P.; Savi, M.; Grilli, M.:
L-carnitine in hemodialyzed patients.
Arzneim. - Forsch. / Drug Res. 32 , 3 (1982)

41. Cederblad, G.; Lindstedt, S.:
Excretion of L-carnitine in man.
Clin. Chim. Acta 33, (1971)

42. Cederblad, G.:
Plasma carnitine and body composition.
Clin. Chim. Acta 33, 207 (1976)

43. Cederblad, G.; Lundholm, K.; Sebersten, T.:
Carnitine concentration in skeletal muscle tissue from
patients with diabetes mellitus.
Acta. Med. Scand. 202, 305 - 306 (1977)

44. Challoner, D. R.; Prols, H. G.:
Free fatty acid oxidation and carnitine levels in
diphtheric guinea pig myocardium.
J. Clin. Invest. 51, 2071 - 2076 (1977)

45. Chang, S.; Silvas, S. E.:
Fatty liver produced by hyperalimentationed rats.
Am. J. Gastroenterol. 62, 410 - 418 (1974)

46. Chapoi, P. R.; Angelini, C.; Brown, W. J.:
Systemic carnitine deficiency - a treatable inherited
lipid-storage disease presenting as Reye's Syndrome.
N. Engl. J. Med. 303, 1389 - 1394 (1980)

47. Chinn, I.; Yashimura, N. N.; Tao, R. C.:
Liver function in growing rats infused with aminoacids
and / or dextrose.
IPEN 3, 517 (1979)

48. Choi, Y. R., Fogle, P. J.; Bieber, L. L.:
The effect of long-term fasting on the branched chain
acylcarnitine and branched chain carnitine acyl-
transferases.
J. Nutr. 169, 155 - 161 (1979)
49. Coleman, R. F.:
New myopathy with mitochondrial enzyme hyperactivity.
JAMA 199, 624 - 630 (1967)
50. Cook, G. C.; Sherlock, S.:
Jaundice and its relation to therapeutic agents.
Lancet I, 175 (1965)
51. Cornelio, F. D.; Allegranza, A.; Bizzi, A.; Crescon, I.;
Mussini, E.:
Lipidose généralisée a triglycerides (triglyceridose),
anatome-clinique.
Rev. Neurol. 131, 629 (1975)
52. Cornelio, F. D.; Di Donato, S.; Peluchetti, D.; Bizzi A.;
Bertagudio, D.; D'Angelo, A.:
Fatal cases of lipid storage myopathy with carnitine
deficiency.
J. Neurol. Neurosurg. Psych. 40, 170 - 178 (1977)

53. Cox, R.A.; Hoppel, C.L.:
Biosynthesis of carnitine and 4-N-Trimaethylamino-
butirate from 6-N-Trimethyl-lysine.
Biochem. J. 136, 1083 (1973)
54. Croker, H. P.; Saladino, A. J.; Trump, B. F.:
Ion movements in cell injury. Relationship between
energy metabolism and the pathogenesis of lethal injury
in the toad bladder.
Am. J. Path. 59, 247 (1970)
55. Delcher, H. K.; Shipp, J. C.:
Effect of pH, pCO₂ and bicarbonate on metabolism of
glucose by perfused rat heart.
Biochim. Biophys. Acta 121, 250 (1966)
56. Denk, R.:
Trimethyl-Lysin im Blut.
Arch. Kreislaufforschung 60, 33 (1969)
57. De Palo, E.; Gatti, R.; Siculo, N.; Ceriotti, F.;
Federspil, G.; Scandellari, C.:
Carnitine effects on glucose metabolism.
First Milano International Meeting on Diabetes (1981)
58. Di Donato, S.; Cornelio, F.:
La sindrome da deficit di carnitina.
XX. Congresso Naz. delle Soc. Ital. di Neurologia (1975)

59. Di Donato, S.; Cornelio, F.; Pacini, L.:
Muscle carnitine palmityltransferase deficiency:
a case with enzyme efficiency in culture fibroblast.
Am. J. Neurol. 4, 465 - 467 (1978)
60. Di Mauro, S.:
Serum carnitin, an index of muscle destruction in man.
Arch. Neurol. Vol. 28, 186 - 190 (1973)
61. Di Mauro, S.; Di Mauro, P. M.:
Muscle carnitine palmityltransferase deficiency and
myoglobinuria.
Science 182, 924 - 931 (1973)
62. Dürr, U. M.; Kraft, W.:
Kompendium der klinischen Laboratoriumsdiagnostik bei
Hund, Katze Pferd.
Verl. M. & H. Schaper, Hannover (1975)
63. Engel, A. G.; Angelini, C.:
Carnitine deficiency of human skeletal muscle with
associated lipid storage Myopathy: a new syndrome.
Science 179, 899 - 902 (1973)
64. Engel, A. G.; Bauker, E. Q.; Eiben, R. M.:
Carnitine deficiency: clinical, morphological and bio-
chemical observation in a fatal case.
J. Neurol. Neurosurg. Psych. 40, 313 (1977)

65. Englard, S.:
Hydroxylation of γ -butyrobetaine to carnitine in
human and monkey tissues.
Febs. Lett. 102, 297 (1979)
66. Erhardt, W.; Hebestedt, M.; Rechl, H.; Riedl, V.;
Bollwahn, W.; Schebitz, H.; Blümel, G.:
Kurz- und Einleitungsnarkose beim Schwein mit Azaperon
im. und Etomidat iv.
Tierärztl. Umschau 38, 463 - 468 (1983)
67. Eßer, G.; Gielen, H.:
Leberresektionen unter Occlusion des Ligamentum
hepato-duodenale.
Chirurg 47, 221 - 227 (1976)
68. Eßer, G.:
Zeit- und blutsparende Leberresektionen.
Chirurg 50, 136 - 139 (1979)
69. Eßer, G.:
Leberresektionen bei Lebercirrhose.
Chirurg 50, 146 - 150 (1979)
70. Fanelli, O.:
Carnitine and acetyl-carnitine, natural substance
endowed with interesting pharmacological properties.
Life Sci. 23, 2563 - 2570 (1978)

71. Ferenci, P.; Kleinberger, G.; Lochs, H.:
Biochemische Typisierung der hepatischen Encephalopathie durch Aminosäuren.
In: Aminosäuren und Ammoniakstoffwechsel bei Leberinsuffizienz.
Hrsg.: Holm, E.
Verlag Gerhard Witzstrock Baden-Baden, Köln, New York (1982)

72. Ferri, L.; Galiasso, F.; Siliprandi, D.:
Carnitina, significato biochemico e medico.
Il Progr. Med. 34, 709 (1978)

73. Fischer, J. E.; Yoshimura, N.:
Plasma amino acids in patients with hepatic encephalopathy; effects of amino acid infusions.
Am. J. Surg. 127, 40 - 47 (1974)

74. Fischer, J. E.; Funovics, J. M.; Aguirre, A.; James, J. A.; Keane, J. M.; Wesdorf, J. C.; Yoshimura, N.; Westman, T.:
The role of plasma amino acids in hepatic encephalopathy.
Surgery 78 , 276 - 290 (1975)

75. Fischer, J. E.; Rosen, H. M.; Ebeid, A. M.; James, J. H.; Soeters, P. B.:
The effect of normalization of plasma amino acids on hepatic encephalopathy in man:
Surgery 80, 77 - 91 (1976)

76. Fischer, M.; Stötter, L.; Ohlen, J.; Blümel, G.:
Akutes Leberzerfallskoma durch komplette Leberischämie.
In: Verhandlungen der Dt. Ges. für innere Medizin,
Bd. 82, 376 - 378 (1978)
J. F. Bergmann - Verlag, München
77. Fischer, M.; Bottermann, P.; Schleicher, P.; Vogel,
G. E.; Stemberger, A.; Lücking, C. A.:
Extrakorporale Leberperfusion und Kreuzzirkulation zur
Behandlung des akuten Leberversagens.
In: Die entzündete Leber
Hrsg.: Bartelheimer, H.; Classen, M.; Ossenbarg, F.-W.;
Verl. G. Witzstrock Baden-B., Köln, New York (1979)
78. Fischer, M.; v. Sommoggy, S.; Schleicher, P.; Fraun-
hofer, P.; Wustrow, Th.; Neumann, G.:
Plasma und Liquor bei Leberdevaskularisation des
Schweines.
In: Aminosäuren- und Ammoniakstoffwechsel bei Leber-
insuffizienz.
Hrsg.: Holm, E.
Verl. G. Witzstrock Baden-B., Köln, New York (1979)
79. Folts, J. D.; Shug, A. L.; Koke, J. R.; Bittar, N.:
Protection of the ischemic dog myocardium with
carnitine.
Am. J. Cardiol. 41, 1209 - 1214 (1978)

80. Fraenkel, G.; Friedmann, S.:
Carnitine in vitamins and hormones.
Academic Press, New York, 15, 73 - 118 (1957)
81. Francavilla, A.; Kendrick, A.:
Liver regeneration in dogs: Morphologic and chemical
changes.
J. Serch. Reserch. 25, 409 -419 (1978)
82. French Society of Nephrology:
Effects of L-carnitine in hemodialyzed pediatric patients.
Kidney Int. 20, 426 - 433 (1981)
83. Fritsche, H.M.; Stemberger, A.; v.Sommoggy, S.; Blümel, G.:
Untersuchungen zur Pathophysiologie und Therapie der Ge-
rinnungsstörungen im akuten Leberversagen.
In: Mikrozirkulation und Prostaglandinstoffwechsel.
Hrsg.: Blümel, G.; Haas, S.
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart - New-York (1981)
84. Fritz, I.B.:
Action of carnitine on long chain fatty acid oxidation
by liver.
Am. J. Physiol. 197, 297 - 304 (1959)
85. Fritz, I.B.:
The effect of muscle extracts on the oxidation of
palmitic acid by liver slices and homogenates.
Acta Physiol. Scand. 34, 367 (1955)

86. Fritz, I.B.:
Specificity of carnitine actions on fatty acid oxidation
by heart muscle.
Am. J. Physiol. 202, 117 - 121 (1962)

87. Fritz, I.B.; Marquis, N.R.:
The role of acylcarnitin esters and carnitin palmityl-
transferase in the transport of fatty acyl groups
across mitochondrial membranes.
Proc. Nat. Acad. Sci. 54, 1226 (1965)

88. Fritz, I.B.; Schultz, S.K.:
Carnitine acetyltransferase II inhibition by carnitine
analogues and by sulfhydryl reagents.
J. Biol. Chem. 240, 2188 (1965)

89. Fritz, I.B.:
An hypothesis concerning the role of carnitine in the
control of interrelations between fatty acids and
carbohydrate metabolism.
Persp. Biol. Med. 10, 643 (1967)

90. Giges, B.; Dein, H.L.; Sborov, V.M.; Seligsson, D.;
Howard, J.M.:
Effects of liver resection in rats.
Surg. Gyn. Obstet. 97, 763 -768 (1953)

91. Giorcelli, G.; Vacha, M.; Corsi, S.:
Benefits of long term L-carnitine administration on
dialysis patients with characteristic hypertriglycerid-
emia - dislipoproteinemia disorders.
XXth Congress of the European Dialysis and Transplant
Association (1983)
92. Grant, J.P.; Cox, C.E.; Kleinmann, L.M.:
Serum hepatic enzymes and bilirubin elevations during
parenteral nutrition.
Surg. Gyn. Obstet. 145, 573 - 580 (1977)
93. Gravina, E.; Gravina-Sanvitale, G.:
Effect of carnitine on blood aceto-acetate in fasting
children.
Clin. Chim. Acta 23, 376 - 377 (1969)
94. Greenberg, G.R.; Mahrss, E.B.; Andersson, G.H.:
Protein-sparing therapy in postoperative patients.
N. Engl. J. Med. 294, 1411 - 1416 (1976)
95. Grundmann, R.; Pichlmaier, H.:
Leberresektion - Indikationen, Möglichkeiten und Er-
gebnisse.
Dtsch. Ärztebl. 80 , 38 - 43 (1983)

96. Gundermann, K.J.; Kimura, K.; Lie, T.S.:
Ammoniakentgiftungsfähigkeit und Oberflächenredoxpotential
der Leber bei der extrakorporalen Schweineleberhämo-perfusion.
In: Aminosäuren- und Ammoniakstoffwechsel bei Leber-
insuffizienz.
Hrsg.: Holm, E.
Verlag Gerhard Witzstrock Baden-Baden, Köln, New-York
(1982)
97. Gulewitsch, V.S.; Krimberg, R.:
Zur Kenntnis der Extraktionsstoffe der Muskeln.
2. Mitteilung ueber das Carnitin.
Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 45, 326 -330 (1905)
98. Holm, P.:
Plasma carnitine levels during total parenteral
nutrition of adult surgical patients.
Am. J. Clin. Nutr. 36, 569 -572 (1982)
99. Haigler, H.T.; Broquist, H.P.:
Carnitine synthesis in rat tissue-slices.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 56, 676 - 681 (1974)
100. Harper, A.E.; Winje, M.E.; Benton, D.A.:
Effect of aminoacid supplements on growth and fat
deposition in the livers of rats fed polished rice.
J. Nutr. 56, 187 - 198 (1975)
101. Hassov, I.; Nelsen, F.; Hang, A.:
Postmortem findings in three patients treated with
intravenous fat emulsions.
Arch. Surg. 114, 66 - 68 (1980)

102. Hawkins, H.K.; Ericsson, I.L.E.; Biberfeld, P.; Trump, B.F.:
Lysosomes and phagosomes stability in lethal cell injury
due to inhibition of energy metabolism, immune cytolysis
and photosensitisation.
Am. J. Path. 63, 225 (1972)
103. Hayashi, H.; Suzuki, Y.; Masumura, Y.; Kamikawa, T.;
Kobayashi, A.; Yamazaki, N.:
Effects of L-carnitine on action potential of canine
papillary muscle impaired by longchain acyl-carnitine.
Jpn. Heart J. 7, 89 - 96 (1982)
104. Henns, D.A.; Brosnan, J.T.:
Effects of ischemia on content of metabolites in rat
liver and kidney in vivo.
J. Biochem. 120, 105 (1970)
105. Herrmann, J.; Nadler, H.L.:
Recurrent myoglobinuria muscle carnitine palmityl-
transferase deficiency.
J. Pediat. 91, 247 (1977)
106. Hillenbrand, P.; Parbhoo, S.P.; Jedrychowski, A.;
Sherlock, S.:
Significance of intravasvular coagulation and fibrino-
lysis in acute hepatic failure.
Gut. J. 15, 83 (1974)

107. Hochalter, J.B.; Henderson, L.M.:
Carnitine biosynthesis: The formation of glycine from
carbons 1 and 2 of 6-N-trimethyl-L-lysine.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 70, 364 -366 (1976)

108. Höpfer, K.; Olcay, J.; Trejo, R.:
Vergleich von hepatocellulären Funktionen nach akuter
Leberischämie in überlebenden und nicht überlebenden
Pavianen.
Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Chirurgisches Forum 1973,
365 - 368, (1973)

109. Hulsman, W.C.; Siliprande, D.; Ciman, M.:
Effect of carnitine oxidation of -oxoglutarate to
succinate in the presence of acetoacetate or pyruvate.
Biochim. Biophys. Acta 93, 166 - 169 (1964)

110. Huth, P.J.; Schmid, M.J.; Hall, P.V.; Fariello, R.G.;
Shug, A.L.:
The uptake of carnitine by slices of rat cerebral cortex .
J. Neurochem. 36, 715 - 723 (1981)

111. Istituto di Riserche Biomediche "Antoine Marxer":
Studio dell' attività mutagena del composto P-carnitina
con saccharomyces cerevisiae.
In: Carnitine
Hrsg.: Research Laboratories, Sigma-Tau, Pomezia, Italy,
(1980)

112. Istituto di Ricerche Biomediche "Antoine Marxer":
Studio dell' attività mutagenica in vitro del composto
L-carnitina con schizosaccharomyces pombe.
In: Carnitine
Hrsg.: Research Laboratories, Sigma-Tau, Pomezia, Italy
(1980)

113. Jeretin, S.; Sleen, S.:
The effect of intravenous injections of carnitine on
normal volunteers.
In: Carnitine
Hrsg.: Research Laboratories, Sigma-Tau, Pomezia, Italy
(1980)

114. Karpati, G.; Carpenter, S.; Engel, A.G.; Watters, G.:
The syndrome of systemic carnitine deficiency.
Neurol. 25, 16 - 24 (1975)

115. Khairallah, E.A.; Wolf, G.:
Growth-promotion and lipotropic-effect of carnitine in
rats fed diets limited in protein and methionine.
J. Nutr. 87, 469 - 476 (1967)

116. Khan, L.; Bamji, M.S.:
Plasma carnitine levels in children with protein-calorie
malnutrition before and after rehabilitation.
Clin. Chim. Acta 75, 163 - 166 (1977)

117. Khan, L.; Bamji, M.S.:
Tissue carnitine deficiency due to dietary lysine deficiency:
triglyceride accumulation and concomitant impairment in
fatty acid oxidation.
J. Nutr. 109, 24 - 31 (1979)

118. Khursheed, N.J.; Joseph, H.O.; Rajni, M.; Bruce-Roberts, A.:
Hepatotrophic effects of insulin on glucose, glycogen
and adenine nucleotides in hepatocytes isolated from
fasted adult rats.
Gastroent. 78, 556 - 570 (1980)
119. Klingenberg, M.; Bode, C.:
Some aspects of the role of carnitine in fatty acid
oxidation.
In: Recent Research in Carnitine.
Hrsg.: Wolf, G.
MIT - Press, Cambridge, Mass. (1965)
120. König, B.; McKaigney, E.; Conteh, S.; Ross, B.:
Effect of a lipid load on blood and urinary carnitine
in man.
Clin. Chim. Acta 88, 121 (1981)
121. Kopec, B.; Fritz, I.B.:
Comparison of properties of carnitine Palmitoyltrans-
ferase I with those of carnitine Palmitoyltransferase II,
and preparations of antibodies to carnitine Palmitoyl-
transferases.
J. Biol. Chem. 248, 4069 (1973)
122. Kubler, W.; Spiekermann, P.G.:
Regulation of glycolysis in the ischemic and the anoxic
myocardium.
J. Molec. Cell. Cardiol. 1, 35 (1970)

123. Lefer, A.M.; Kelliher, G.J.; Rovetto, M.J.:
Pathophysiology and Therapeutics of Myocardial Ischemia.
Spectrum Publications, New - York (1977)

124. Liehr, H.; Grün, M.; Brunswig, D.; Sautter, Th.:
Endotoxinämie bei Leberzirrhose.
Zeitschr. Gastroent. 1, 3 - 12 (1976)

125. Liehr, H.:
Zum antiendotoxischen Effekt von Laktulose.
In: Aminosäuren und Ammoniakstoffwechsel bei Leberinsuffizienz.
Hrsg.: Holm, E.
Verlag Gerhard Witzstrock Baden - Baden, Köln, New - York (1982)

126. Lindstedt, G.; Lindstedt, S.:
On the biosynthesis and degradation of carnitine.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 6, 319 - 323 (1962)

127. Lindstedt, G.:
Hydroxylation of γ -butyrobetain to carnitine in rat liver.
Biochem. 6, 1271 - 1282 (1967)

128. Little, P.; Brown, A.:
In: The chemical chains of life.
Schmid G.H., Boston, 1. Auflage (1982)

129. Lohninger, A.; Krieglsteiner, P.; Nikiforov, A.;
Erhardt, W.; Specker, M.; Martin, G.; Kaiser, E.:
Comparison of the effects of Betamethasone and L-
carnitine on dipalmitoyl-phosphatidylcholine content
and phosphatidylcholine species composition in fetal
rat lungs.
3. Seminar der Frauenklinik und Poliklinik,
Klinikum Rechts der Isar, München, Juli 1983
130. Long, J.M.; Wilmore, D.W.; Mason, A.H.:
Effect of carbohydrate and fat intake on nitrogen
excretion during total intravenous feeding.
Am. J. Surg. 185, 417 - 422 (1977)
131. Lowry, S.F.; Brennan, M.F.:
Abnormal liver function during parenteral nutrition.
Relation to infusion excess.
J. Surg. Res. 26, 300 (1979)
132. Maccari, F.; Ghirardi, O.; Gaetani, F.; Angelucci, L.:
Effect of L-carnitine on tissue lipids and liver FFA
uptake in fat loaded rats.
In: Carnitine
Hrsg.: Research Laboratories, Sigma - Tau, Pomezia, Italy
(1980)

133. Maebashi, M.; Kawamura, N.; Sato, M.; Yoshinaga, K.; Suzuki, M.;
Urinary excretion of carnitine in man.
J. Lab. Clin. Med. 87, 760 (1976)

134. Maebashi, M.; Kawamura, N.; Sato, M.:
Urinary excretion of carnitine in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: augmentation by thyroid hormone.
Metabolism 26, 351 - 361 (1977)

135. Maebashi, M.; Kawamura, N.; Sato, N.; Imamura, A.; Yoshinaga, K.; Suzuki, M.:
Urinary excretion in different diseases.
Metabolism 26, 362 - 369 (1977)

136. Maebashi, M.; Kawamura, N.; Sato, M.; Imamura, A.:
Lipid lowering effect of carnitine in patients with type IV hyperlipoproteinemia.
Lancet 2, 805 - 807 (1978)

137. Maier, K.P.; Gerok, W.:
Therapie des akuten Leberversagens.
Dtsch. Med. Wschr. 103, 722 - 729 (1978)

138. Markwell, M.A.K.; McGroarty, E.J.; Sato, M.; Bieber, L.; Tolbert, N.E.:
The subcellular distribution of carnitine acyltransferase in mammalian liver and kidney.
J. Biol. Chem. 248, 3426 (1973)

139. Marmo, E.:
Injectable L-Carnitine. Toxicology report.
In: Carnitine.
Hrsg.: Research Laboratories, Sigma - Tau, Pomezia, Italy
(1980)
140. Marsboom, R.; Synwens, I.:
Ervaringen met Azaperone als Sedativum bij het. varken.
Tijdschr. Dierkennesk 1, 3 - 15 (1968)
141. McDougal, W.S.; Heimburger, S.; Wilmore, W.; Pruitt, B.A.:
The effect of exogenous substrate in hepatic metabolism
and membrane transport during endotoxemia.
Surgery 84, 55 - 61 (1978)
142. McGarry, I.D.; Dennis, I.; Foster, D.W.:
Acute reversal of experimental diabetic ketoacidosis
in the rat with (+)-decanoylcarnitine.
J. Clin. Invest. 52, 877 - 884 (1973)
143. McGarry, I.D.; Weight, P.H.; Foster, D.W.:
Hormonal control of ketogenesis. Rapid activation of
hepatic ketogenic capacity in fed rats by anti-insulin
serum and glucagon.
J. Clin. Invest. 55, 1202 - 1209 (1975)
144. McGarry, I.D.; Robles-Valdes, C.; Foster, D.W.:
Role of carnitine in hepatic ketogenesis.
Proc. Nat. Acad. Sci. 72, 4385 - 4388 (1978)

145. McGarry, I.D.; Foster, D.W.:
And improved and simplified radioisotopic assay for
the determination of free and esterified carnitine.
J. Lipid. Res. 17, 277 - 281 (1976)
146. Mehlmann, M.A.; Abdel-Kader, M.M.; Therriault, D.G.:
Metabolic turnover time, half-life, body pool of
carnitine. Carnitin in normal, alloxan diabetic and
insulin treated rats.
Life Sci. 8, 465 - 472 (1976)
147. Mikhail, M.M.; Mansour, M.:
The relationship between serum carnitine levels and
the nutritional status of patients with schistosomiasis.
Clin. Chim. Acta 71, 207 - 214 (1976)
148. Misra, M.K.; P'heng, F.K.; Sayhoun, A.; Kashii, A.;
Derry, C.D.; Caridis, D.; Slapak, M.:
Partial liver resection in dogs.
Surgery 72, 634 - 642 (1972)
149. Mitchell, M.F.:
Carnitine metabolism in human subjects. III. Metabolism
in disease.
Am. J. Clin. Nutr. 31, 645 - 659 (1978)
150. Mitchell, M.F.:
Carnitine metabolism in human subjects. I. Normal metabolism.
Am. J. Clin. Nutr. 31, 293 - 302 (1978)

151. Molstad, P.:
The efflux of L-carnitine from cells in culture.
In: Carnitine.
Hrsg.: Research Laboratories, Sigma - Tau, Pomezia, Italy
(1980)

152. Molstad, P.; Bohmer, T.:
Carnitine induced uptake of L-carnitine into cells
from an established cell line from human heart.
Biochem. Biophys. Acta 512, 557 (1978)

153. Munro, H.N.; Fernstrom, I.D.; Wurtmann, R.I.:
Insulin, plasma amino acid imbalance and hepatic coma.
Lancet 2, 722 - 724 (1975)

154. Nakatami, T.; Ozawa, K.:
Differences in predominant energy substrate in relation
to the resected hepatic mass in the phase immediately
after hepatectomy.
J. Lab. Clin. Med. 97 , 887 - 898 (1981)

155. Nakatami, T.:
Changes in the energy substrate after hepatectomy-
preferential utilization of fatty acids and its effect
on hepatic regeneration after major hepatectomy.
Nip. Gek. Hok. 3, 365 - 381 (1982)

156. Neely, J.R.; Morgan, M.E.:
Relationship between carbohydrate and lipid metabolism
and the energy balance of heart muscle.
Am. Rev. Physiol. 36, 413 - 459 (1974)
157. Nietzschner, H.; Liebsch, F.:
Rasche Rückbildung des Skleroderma adultorum (Buschke)
unter Carnitin.
Zschr. Inn. Med. 26, 397 - 400 (1971)
158. Neitzschner, H.; Liebsch, F.:
Anwendung von Carnitin bei bindegewebigen Erkrankungen.
Derm. Monatsschr. 157, 538 - 542 (1971)
159. Olcay, I.; Kitahama, A.; Miller, R.H.:
Reticuloendothelial dysfunction and endotoxemia following
portal vein occlusion.
Surgery 75, 64 - 70 (1974)
160. Oliver, M.F.; Kurien, V.A.; Greenwood, T.W.:
Relation between serum free fatty acids and arrhythmias
and death after acute myocardial infarktion.
Lancet 1, 710 - 715 (1968)
161. Opie, L.H.:
Metabolism of free fatty acids, glucose and catechol-
amines in acute myocardial infarktion.
Am. J. Cardiol. 36, 938 - 953 (1975)

162. Opie, L.H.:
Myocardial metabolism and heart disease.
Jap. Circ. J. 42, 1223 (1978)

163. Ozawa, K.; Takasani, H.:
Effect of ligation of portal vein on liver mitochondrial metabolism.
J. Biochem. 70, 755 (1971)

164. Ozawa, K.; Kitamura, O.:
Role of portal blood on the enhancement of liver mitochondrial metabolism.
Am. J. Surg. 124, 16 (1972)

165. Ozawa, K.; Kitamura, O.:
Quantitativ analysis of respiratory enzymes of mitochondria isolated from liver tissue of patients.
J. Lab. Clin. Med. 81, 379 (1973)

166. Ozawa, K.; Kitamura, O.:
Alteration in liver mitochondrial metabolism in a patient with biliary obstruction due to liver carcinoma.
Am. J. Surg. 126, 653 (1973)

167. Ozawa, K.; Yamaoka, Y.; Nanbu, H.; Honjo, I.:
Insulin as the primary factor governing changes in mitochondrial metabolism leading to liver regeneration.
Am. J. Surg. 127, 669 - 675 (1974)

168. Panda, S.V.:
A mitochondrial carnitine and acylcarnitine translocase system.
Proc. Nat. Acad. Sc. 72, 883 (1975)
169. Panda, S.V.:
On rate-controlling factors of long chain fatty acid oxidation.
J. Biol. Chem. 246, 5384 - 5390 (1971)
170. Panda, S.V.; Parvin, R.:
Characterization of carnitine acylcarnitine translocase system of heart mitochondria.
J. Biol. Chem. 251, 6683 (1976)
171. Paradis, C.; Spanier, A.H.; Calder, M.:
Total parenteral nutrition with lipid.
Am. J. Surg. 135, 164 - 171 (1978)
172. Paul, H.S.; Adibi, S.A.:
Effect of carnitine on branched chain amino acid oxidation by liver and skeletal muscle.
Am. J. Physiol. 234, E 494 - E 499 (1978)
173. Ramacci, M.T.; Maccari, F.; Pacifici, L.; Fago, E.:
L-carnitine on saccarose-induced hypertriglyceridemia in the rat.
In: Carnitine.
Hrsg.: Research Laboratories, Sigma - Tau, Pomezia, Italy (1980)

174. Rappaport, A.M.; McDonald, M.H.; Borowy, Z.J.:
Partial liver resection in rats.
Surgery 72, 634 - 642 (1972)
175. Raute-Kreinsen, U.; Raute, M.; Thiele, H.; Haux, P.;
Pfister, P.:
Morphologische und laborchemische Untersuchungen bei experimenteller passagerer Ischämie mit und ohne Cortisonprämedikation.
In: Experimentelle/klinische Hepatologie.
Hrsg.: Zelder, O.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New-York (1981)
176. Raute-Kreisen, U.; Klar, E.; Raute, M.; Kramer, H.:
Die Bedeutung der Darmsterilisation bei experimenteller passagerer Leberischämie und die konsekutive Fibrosierung.
In: Experimentelle/klinische Hepatologie.
Hrsg.: Zelder, O.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New-York (1981)
177. Rebouche, C.J.; Engel, A.G.:
Tissue distribution of carnitine biosynthetic enzymes in man.
Biochem. Biophys. Acta 630, 22 - 29 (1980)
178. Rebouche, C.J.; Engel, A.G.:
Significance of renal γ -butyrobetain hydroxylase for carnitine biosynthesis in man.
J. Biol. Chem. 155, 8700 - 8705 (1980)

179. Record, C.O.; Buxton, B.; Chase, R.A.; Curzon, G.;
Murray-Lyon, I.M.; Williams, R.:
Plasma and brain amino acids in fulminant hepatic
failure and their relationship to hepatic encephalo-
pathie.
Europ. J. Clin. Invest. 6, 387 - 394 (1976)
180. Regitz, V.; Hodach, R.J.; Shug, A.L.:
Carnitin-Mangel: Eine behandelbare Ursache kindlicher
Kardiomyopathien.
Klin. Wochenschr. 60, 393 - 400 (1982)
181. Reiter, C.; Jäger, R.; Drescher, M.; Kopp, K.F.;
Wustrow, Th.; Erhardt, W.; Schleicher, P.:
Endotoxinämie bei kompletter Ischämie im akuten Leber-
versagen.
In: Experimentelle und klinische Hepatologie.
2. Arbeitstagung Marburg/Lahn 1980
Hrsg.: Zelder, O.; Fischer, M.; Eckert, P.; Bode, I.C.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New-York (1981)
182. Reynier, M.:
Contribution à l'étude théorique et expérimentale à
proprietes biologiques de la carnitine.
Rev. Agr. 4, 361 - 368 (1963)
183. Reynolds, E.S.:
The use of lead citrate at high ph as an electron
opaque stain in electron microscopy.
Am. J. Histiol. 192, 211 - 216 (1963)

184. Rosen, J.M.; Yoshimura, N.; Hodgeman, J.M.; Fischer, I.E.:
Plasma amino acid patterns in hepatic encephalopathy
of differing etiology.
Gastroenterology 72, 483 - 487 (1977)
185. Rovetto, M.I.; Neely, J.R.:
Carbohydrate metabolism during ischemia.
In: Pathophysiology and Therapeutics of Myocardial
Ischemia.
Hrsg.: Lefer, A.M.
Spectrum Publications, New - York (1977)
186. Rudman, D.; Sewell, E.W.; Ansley, I.D.:
Deficiency of carnitine in cachectic cirrhotic patients.
J. Clin. Invest. 60, 716 - 723 (1977)
187. Saladino, A.J.; Trump, B.F.:
Ion movements in cell injury. Effect of inhibition of
respiration and glycolysis on the ultrastructure and
function of the epithelial cells of the toad bladder.
Am. J. Path. 52, 737 - 743 (1968)
188. Sandersleben v., J.; Dämmrich, K.; Dahme, E.:
Pathologische Histologie der Haustiere.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart - New-York (1981)
189. Salzer, H.:
Neue Aspekte in Diagnose und Therapie der fetalen Lungen-
reife.
Wien. Klin. Wschr. 94, 136 (1982)

190. Salzer, H.; Husslein, P.; Lohninger, A.; Binstorfer, E.;
Langer, M.; Schönbauer, M.; Wagner, G.; Simprunner, G.;
Popov, C.:
Erste Mitteilung, erste klinische Erfahrungen mit
einer Carnitin-Betamethason Kombination zur Stimu-
lierung der fetalen Lungenreife.
3. Seminar der Frauenklinik und Poliklinik
Klinikum Rechts der Isar, München Juli 1983
191. Schalm, S.W.; de Groot, G.H.; de Jonge, M.; Boot, J.;
Berg v.d., J.W.O.; Schucht, I.; Batavier, P.; Lens, I.;
Terpstra, J.L.:
Lowering blood ammonia. Removal of ammonia or removal
of ammonia precursors.
In: Aminosäuren und Ammoniakstoffwechsel bei Leberin-
suffizienz.
Hrsg.: Holm, E.
Verlag Gerhard Witzstrock, Baden - Baden, Köln,
New - York (1982)
192. Schiff, D.; Chan, G.; Seccombe, D.:
Plasma carnitine levels during intravenous feeding of
the neonate.
J. Pediatr. 95, 1043 - 1047 (1979)
193. Schmidl, M.:
Laboruntersuchungen für die Diagnose und Verlaufskon-
trolle in der Veterinärmedizin.
Hrsg.: Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim (1981)

194. Shelburn, J.D.; Trump, B.F.:
Inhibition of protein synthesis in flounder kidney tubules.
Fed. Proc. 27, 419 (1968)

195. Sheldon, G.F.; Peterson, S.R.; Sanders, R.:
Hepatic dysfunction due to hyperalimentation.
Arch. Surg. 113, 504 - 508 (1978)

196. Shug, A.L.; Shrago, E.; Bittar, N.:
Acyl-CoA inhibition of adenine nucleotide translocation in ischemic myocardium.
Am. J. Physiol. 228, 689 - 692 (1975)

197. Shug, A.L.; Thomsen, J.H.; Folts, J.D.; Shrago, E.; Bittar, N.:
Changes in tissue levels of carnitine and other metabolites during myocardial ischemia and anoxia.
Arch. Biochem. Biophys. 187 , 25 - 33 (1978)

198. Shug, A.L.; Paulson, D.J.:
Fatty acid- and carnitine-linked abnormalities during ischemia and cardiomyopathy.
J. Mol. Cell. Cardiol. 11, 226 (1983)

199. Shy, G.M.; Gonatas, N.K.; Perez, M.:
Two childhood myopathies with abnormal mitochondria:
I Megaconial myopathy
II Pleoconial myopathy
Clin. Chem. Acta 16, 223 -225 (1966)

200. Snyder, T.M.; Little, B.W.; Roman-Campos, G.;
McQuillen, J.B.:
Successful treatment of familial idiopathic lipid
storage myopathy with L-carnitine and modified lipid
diet.
Neurology 32 , 114 - 117 (1982)
201. Smuckler, E.A.; Trump, B.F.:
Alterations in the structure and function of the rough-
surfaced endoplasmic reticulum during necrosis in vitro.
Am. J. Path. 53, 315 - 320 (1968)
202. Solbert, H.E.; Bremer, J.:
Formation of branched-chain acyl-carnitines in mito-
chondria.
Biochim. Biophys. Acta 222, 372 - 380 (1970)
203. Soling, A.D.; Apples, A.:
Effects of L-carnitine on utilization of ketone bodies
and glucose in eviscerated nephrectomized rats.
Biochim. Biophys. Acta 158, 162 - 164 (1968)
204. Spydevold, O.; Davis, J.E.; Bremer, J.:
Replenishment and depletion of citric acid cycle
intermediates in skeletal muscle.
Eur. J. Biochem. 71, 155 - 165 (1976)

205. Stötter, L.; Wendt, P.; Fischer, M.:
Beurteilung der Vitalität der konservierten Leber
anhand der energiereichen Phosphate.
In: Experimentelle Hepatologie.
Hrsg.: Zelder, O.; Fischer, M.; Hamelmann, H.
Verlag Dr. Falk, Freiburg i. Br. (1976)
206. Strack, E.; Rotsch, W.; Lorenz, I.:
Biological action of carnitine in animal bodies.
In: Protides of the Biological Fluids.
Hrsg.: Peters, H.
Elsevier, New - York (1964)
207. Sugiyama, S.; Miyazaki, Y.; Kotaka, K.; Kato, T.;
Suzuki, S.; Ozawa, T.:
Mechanism of free fatty acid-induced arrhythmias.
J. Electrocard. 15 , 227 - 232 (1982)
208. Suzuki, Y.; Kamikawa, T.; Yamazaki, N.:
Protective effect of L-carnitine on ischemic heart.
In: Carnitine Biosynthesis, Metabolism and Functions.
Academic Press, New - York (1980)
209. Suzuki, J.; Kamikawa, T.; Yamazaki, N.:
Effects of L-carnitine on ventricular arrhythmias in
dogs with acute myocardial ischemia and a supplement
of excess free fatty acids.
Jap. Circ. J. 45, 552 (1981)
210. Suzuki, Y.; Narita, M.; Yamazaki, N.:
Effects of L-carnitine on arrhythmias during hemo-
dialysis.
Jap. Heart J. 23, 349 (1982)

211. Tanphaichitr, V.; Zaklana, M.S.; Broquist, H.P.:
Dietary lysine and carnitine: Relation to growth
and fatty liver in rats.
J. Nutr. 110, 111 - 117 (1976)
212. Tao, R.C.; Yoshimura, N.N.:
Carnitine metabolism and its application in parenteral
nutrition.
J. Parent. Ent. Nutr. 4 , 469 - 486 (1980)
213. Tao, R.C.; Peck, G.K.; Yoshimura, N.:
Effect of carnitine on liver fat and nitrogen balance
in intravenously fed growing rats.
J. Nutr. 5 , 368 - 373 (1981)
214. Thomsen, J.H.; Shug, A.L.; Yap, V.U.; Patel, A.K.;
Karras, T.J.; De Felice, S.L.:
Improved pacing tolerance of the ischemic human myo-
cardium after administration of carnitine.
Am. J. Cardiol. 43, 300 - 306 (1979)
215. Tomita, M.; Sendju, Y.:
Über die Oxyaminoverbindungen, welche die Biuret-Reak-
tion zeigen. III. Spaltung der γ -amino- β -oxy-buttersäure
in die optisch aktiven Komponenten.
Hoppe - Seyler's Z. Physiol. Chem. 169, 263 - 278 (1927)

216. Trey, C.; Lipworth, L.; Davidson, C.S.:
Parameters influencing survival in the first 318
patients reported to the fulminant hepatic failure
study.
Abstr. Gastroent. 58, 306 (1970)
217. Tripp, M.E.; Katcher, M.L.; Peters, H.A.:
Systemic carnitine deficiency presenting as familial
endocardial fibroelastosis.
N. Engl. J. Med. 3, 48 - 52 (1981)
218. Tump, B.F.:
Death.
In: Encyclopedia of Science and Technology (I).
McGraw - Hill, New - York (1972)
219. Trump, B.F.; Mergner, W.J.; Kalnig, M.W.; Saladino, A.J.:
Studies on the subcellular pathophysiology of ischemia.
Circulation 52 , 17 - 26 ((1976)
220. Usadel, K.H.:
Wachstumsfaktoren und Leberregeneration.
In: Die entzündete Leber.
Hrsg.: Bartelheimer, H.; Classen, M.; Ossenberg, F.-W.
Verlag Gerhard Witzstrock, Baden - Baden, Köln; New - York
(1979)
221. Waber, L.J.; Valle, D.:
Carnitine deficiency presenting as familial cardio-
myopathy: a treatable defect in carnitine transport.
J. Pediat. 101, 700 -705 (1982)

222. Warshaw, I.B.; Kimura, R.E.:
Palmityl-CoA and palmityl-carnitine interactions in
mitochondrial fatty acid elongation.
Arch. Biochem. Biophys. 157, 44 - 49 (1973)
223. Welling, P.G.; Tse, F.L.S.; Shug, A.L.:
Pharmacokinetics of carnitine following intravenous
infusion.
Int. J. Clin. Pharm. Biopharm. 17 , 56 (1979)
224. Whitaker, J.N.; Di Mauro, S.; Soloman, S.S.:
Corticosteroid responsive skeletal muscle disease
associated with partial carnitine deficiency. Studies
of liver and metabolic alterations.
Am. J. Med. 63, 805 - 815 (1977)
225. Wilkinson, S.P.:
Nierenversagen bei Lebererkrankungen. Die Bedeutung
von Endotoxinen.
Zschr. Gastroent. 11 , 663 - 669 (1977)
226. Williams, R.:
Treatment of fulminant hepatic failure.
Br. Med. J. 1, 213 (1971)

227. Williamson, J.R.:
Glycolytic control mechanism. I. Inhibition of glycolysis by acetate and pyruvate in the isolated perfused rat heart.
J. Biol. Chem. 240, 2308 - 2312 (1965)
228. Williamson, J.R.; Browning, E.T.; Thurman, R.G.; Scholz, R.:
Inhibition of glucagon effects in perfused rat liver by (+)-decanoylcarnitine.
J. Biol. Chem. 244, 5055 - 5061 (1969)
229. Wustrow, T.; Raketle, S.; Bottermann, P.; Blümel, G.; Fischer, M.:
Aminosäureveränderungen beim akuten Leberversagen.
Experimentelle Untersuchungen beim Schwein.
In: Verhandlungen der Dtsch. Gesellschaft für Innere Medizin, Band 85.
J.F. Bergmann Verlag, München (1979)
230. Yeh, Y.Y.:
Carnitine stimulates the utilization of ketone bodies in suckling and adult rats in vivo.
Biochem. J. 14, 223 - 226 (1979)
231. Yutaka, H.; Kowal, J.:
 β -Hydroxylation of carnitine-dependent fatty acid oxidation in adrenal mitochondria.
Arch. Biochem. 153, 68 - 73 (1972)

232. Zaspel, B.J.; Sheridan, K.J.; Henderson, L.M.:
Transport and metabolism of carnitine precursors
in various organs of the rat.
Biochem. Biophys. Acta 361, 192 - 202 (1980)

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. W. Kraft, Vorstand der I. Medizinischen Tierklinik, für Übernahme des Themas und die jederzeit freundlich gewährte wissenschaftliche Unterstützung.

Des weiteren gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. G. Blümel, Direktor des Instituts für Experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München, für die Überlassung des Arbeitsplatzes und der Labormittel sowie für seine freundliche Unterstützung.

Frau Prof. Dr. I. Rüsse möchte ich für die Erstellung und Überlassung der histologischen Präparate sowie ihre verständnisvolle und hilfreiche Unterstützung vielmals danken.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. A. Oberdörfer, Vorstand des Institutes für Klinische Chemie der Technischen Universität München, für die gewährte Hilfe bei der Untersuchung der Blutproben.

Herrn Dr. rer. nat. A. Stemberger danke ich für die Ermittlung der Gerinnungswerte.

Herrn Dr. A. Lohninger aus dem Medizinisch-Chemischen Institut der Universität Wien (Direktor: Prof. Dr. E. Kaiser) möchte ich für die Carnitinbestimmungen danken.

Schließlich möchte ich Herrn Dr. med. P. Schleicher, Herrn Dr. med. S. v. Sommggy und Herrn Dr. med. vet. W. Erhardt für die stete, geduldige und hilfreiche Anleitung bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit danken.

Mein besonderer Dank gilt auch Frau C. Langer, Frau G. Trianderfilides und Frau Ch. Kauffer für die immer freundliche Unterstützung.

LEBENS LAUF

Name	: Mathias Witiko Lichtblau
Geburtsdatum	: 29. Juli 1954
Geburtsort	: München
Eltern	: Franz H.H. Lichtblau, Dipl.Ing. Arch. Ingeborg M. Lichtblau, geb. Lange
Schulbildung	: 1960 - 1964 Volksschule an der Rotbu- chenstraße, München 1964 - 1973 Albert-Einstein Gymnasium, München Juni 1973 Abitur
Wehrdienst	: 1974 - 1975 6./gem. Sanitätslehrbtl., München
Berufsausbildung	: 1975 - 1976 Studium der Chemie an der Ludw.-Maximilians Universi- tät, München 1976 - 1982 Studium der Veterinärmedizin an der Ludw.-Maximilians Uni- versität, München Juni 1982 Abschluß der Tierärztlichen Prüfung Juli 1982 Approbation

Appendix

1. General Information

2. Physical Description

3. Chemical Analysis

4. Biological Data

5. Geographical Distribution

6. Ecological Data

7. Reproductive Habits

8. Food Habits

9. Enemies

10. Remarks

11. References

12. Notes

13. Summary

14. Conclusions

15. Recommendations

16. Appendix A

17. Appendix B

18. Appendix C

